

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semp

LUXEMBOURG

Sclérose en plaques: exit-thérapie

pour les patients stables
Interview du Pr Dominique Dive

IMMOBILIER
Le Luxembourg
en quête de solutions

CONGRESS

RÉTROSPECTIVE 2024: les temps forts

LAMA 2024
Naissance d'un cartoon

Recherche
CoVaLux 2024



INCCI: passage de relais

Symposium de cardiologie du CHL
• Cardio-neuroablation
• DEIC
• IRM cardiaque
• Valvulopathies

BIOLOGIE CLINIQUE
Scores pronostiques
de maladies chroniques

Mais aussi nos pages agenda, sorties, cartoon...

Lenzetto®
estradiol

GEDEON RICHTER
Health is our mission

KEDP/DAE1V9/LU, date of creation 02/2023, E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden

Opzelura 15 mg/g cream	830.50€
Reimbursement rate	80%

Opzelura[®] (ruxolitinib), first and only approved treatment for non-segmental vitiligo*^{1,2}

Opzelura[®] selectively targets JAK1 and JAK2, which are believed to be one of the main pathogenetic drivers of non-segmental vitiligo.³

NOW YOU CAN



Halt depigmentation^{1,4}



Induce repigmentation^{1,4}



Prevent relapse^{1,4}

*Opzelura[®] is indicated for the treatment of non-segmental vitiligo with facial involvement in adults and adolescents from 12 years of age.

JAK: Janus Kinase.

If you have any questions, please contact

flabeeuw@incyte.com

 **Incyte**
Dermatology

1. Opzelura[®] (ruxolitinib) Summary of Product Characteristics. Incyte Biosciences Distribution B.V. June 2023. 2. Bergqvist C, Ezzedine K. J Dermatol. 2021;48(3):252–270. 3. Tavoletti G, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(11):2222–2230. 4. Rosmarin D, et al. N Engl J Med. 2022;387(16):1445–1455.

LU/OPZL/NP/24/0005.
Date of preparation: Oct 2024.

Name of the medicinal product and pharmaceutical form - Opzelura[®] 15 mg/g cream

Qualitative and quantitative composition - One gram of cream contains 15 mg of ruxolitinib (as phosphate). Excipients with known effect: Propylene glycol (E1520), 150 mg/g of cream, Cetyl alcohol, 30 mg/g of cream, Stearyl alcohol, 17.5 mg/g of cream, Methyl parahydroxybenzoate (E218), 1 mg/g of cream, Propyl parahydroxybenzoate, 0.5 mg/g of cream, Butylated hydroxytoluene (as an antioxidant in paraffin, white soft) (E321).

Therapeutic indications - Opzelura[®] is indicated for the treatment of non-segmental vitiligo with facial involvement in adults and adolescents from 12 years of age.

Posology and method of administration - Opzelura[®] should be initiated and supervised by physicians with experience in the diagnosis and treatment of nonsegmental vitiligo. **Posology: Adults** - The recommended dose is a thin layer of cream applied twice daily to the pigmented skin areas up to a maximum of 10% of body surface area (BSA), with a minimum of 8 hours between two applications of ruxolitinib cream. 10% BSA represents an area as large as 10 times the palm of one hand with the 5 fingers. Ruxolitinib cream should be used at the smallest skin area necessary. No more than two tubes of 100 grams a month should be used.

Satisfactory repigmentation may require treatment beyond 24 weeks. If there is less than 25% repigmentation in treated areas at week 52, treatment discontinuation should be considered. Once satisfactory repigmentation is achieved, treatment in those areas can be stopped. If depigmentation recurs after treatment discontinuation, therapy can be reinitiated on the affected areas. There is no need to consider tapering therapy.

Special populations

Hepatic impairment - No studies with ruxolitinib cream have been performed in patients with hepatic impairment. However, due to limited systemic exposure, dose adjustment is not necessary in patients with hepatic impairment.

Renal impairment - No studies with ruxolitinib cream have been performed in patients with renal impairment. However, due to limited systemic exposure, dose adjustment is not necessary in patients with renal impairment. As a precautionary measure, ruxolitinib cream should not be used by patients with end stage renal disease, due to lack of data regarding the safety.

Elderly - A limited number of patients aged 65 years and above have been enrolled in the clinical studies with Opzelura[®] in vitiligo to determine whether they respond differently from younger subjects (see section 5.1). No dose adjustment is required in patients aged 65 years and above.

Paediatric population - For adolescents (12-17 years) the posology is the same as for adults.

The safety and efficacy of ruxolitinib cream in children below 12 years of age have not been established. No data are available.

Method of administration: The cream is for cutaneous use only. Avoid washing treated skin for at least 2 hours after application of ruxolitinib cream.

The cream should not be applied to the lips to avoid its ingestion. Patients should be instructed to wash their hands after applying the cream, unless it is their hands that are being treated. If someone else applies the cream to the patient, they should wash their hands after application.

Contraindications - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Pregnancy and breastfeeding (see section 4.6).

Undesirable effects

Summary of the safety profile: Safety was primarily evaluated in the pivotal studies, for up to one year. In the long-term extension study (see section 5.1), safety up to 2 years was consistent with the profile reported in the pivotal studies. The most common adverse reaction is application site acne (5.8%).

List of adverse reactions: Adverse reactions are ranked under headings of frequency, with the most frequent first, using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Common: Application site acne.

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: 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 - Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Netherlands.

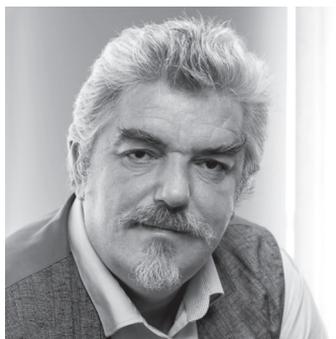
Marketing Authorisation Numbers - EU/1/23/1726/001: Opzelura[®] 15 mg/g Cream Cutaneous use tube (alu) 100 g. EU/1/23/1726/002: Opzelura[®] 15 mg/g Cream Cutaneous use tube (laminated) 100 g.

General classification for supply - On medical prescription.

Date of revision on the text - 19 October 2023.

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

Edito



Le cœur a ses raisons, que la raison ne connaît point...

Cet aphorisme de Blaise Pascal date de près de quatre siècles, et osons l'avouer: bon nombre d'entre nous l'avons écrit au dos de notes d'études, sous l'emprise d'amours adolescentes. Mais que n'avons-nous conservé ces romantiques manies, pour nous remémorer l'importance de la prévention des pathologies cardiaques. Car oui, le cœur a ses raisons d'être pris au sérieux.

Dans ce premier numéro de l'année 2025, c'est en tout cas ce que nous faisons, avec notre coup d'œil dans le rétro et loin devant, pour la chirurgie cardiaque à l'INCCI, le compte-rendu du symposium de cardiologie du CHL au mois de décembre, ou encore avec le clin d'œil de notre cartoon du mois, qui fait évidemment référence à la Matinée Guidelines de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, créée avec Semper Luxembourg en 2013, et dont la 12^e édition se tiendra cette année le 8 février au Cercle Cité. La couleur rouge - sang - de ce numéro s'imposait donc.

Rouge prévention

En matière de prévention, la communication du Dr Sandy Carolino D'Araujo et du Dr Frédéric Lebrun sur la prochaine épidémie que constituent les valvulopathies cardiaques devrait interpeller les autorités luxembourgeoises de la santé. Elles sont en effet une illustration parfaite de l'indispensable vision à long ➔



**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



Edito

→ terme qui doit animer les politiques de santé. En ce qui nous concerne, nous souhaitons faire de nos résolutions 2025, et sommes désireux de mettre nos médias au service d'une stratégie de sensibilisation. Ensemble, Semper Luxembourg, Letz be healthy et Wasabee ont pour ambition de porter des messages de santé publique aux professionnels et au grand public. Et nous sommes prêts.

Ensemble, Semper Luxembourg, Letz be healthy et Wasabee ont pour ambition de porter des messages de santé publique aux professionnels et au grand public.

In memoriam



Comme nous aimons bien l'histoire, rendons donc hommage dans ce numéro «rétrospectif» au Professeur Alain Cribier, ancien chef du service de cardiologie du CHU de Rouen, à qui l'on doit trois premières mondiales: la dilatation aortique par cathéter à ballonnet (1985), la commissurotomie mitrale par dilatateur métallique (1992), mais surtout la première implantation d'une valve aortique par voie percutanée (2002), qui depuis a permis de traiter plus de 2 millions de patients dans le monde. L'inventeur du TAVI, récompensé par l'*American College of Cardiology*, qui forma ensuite des médecins au TAVI dans le monde entier, et à qui l'on doit plus de 1000 publications scientifiques, est décédé le 16 février 2024.

Ce panthéon 2024 de la chirurgie cardiaque ne serait pas complet sans mentionner le Professeur Albert Starr, concepteur de la valve qui porte son nom, implantée pour la première fois le 21 septembre 1960. En 2007, le chirurgien américain reçut avec son confrère français Alain Carpentier le prix Albert Lasker pour la recherche médicale clinique pour «le développement de prothèses valvulaires mitrales et aortiques, qui ont prolongé et amélioré la vie de millions de personnes souffrant de maladies cardiaques». Issu de la prestigieuse Université de Columbia et du Johns Hopkins Hospital, le Professeur Starr est décédé le 11 décembre 2024 à l'âge de 98 ans.



Dr Eric Mertens

▼ 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. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Pre-filled syringe and pre-filled pen: Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen. **Solution for infusion:** Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Pre-filled syringe and pre-filled pen: Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe Each pre-filled syringe contains 100 mg mirikizumab in 1 mL solution. **Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen** Each pre-filled pen contains 100 mg mirikizumab in 1 mL solution. Mirikizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **Solution for infusion:** Each vial contains 300 mg mirikizumab in 15 mL solution (20 mg/mL). After dilution (see section 6.6), the final concentration is approximately 1.2 mg/mL to approximately 6 mg/mL. Mirikizumab is a humanised monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. Excipients with known effect Each 15 mL vial contains approximately 60 mg sodium. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Pre-filled syringe and pre-filled pen: Solution for injection (injection) The solution is a clear and colourless to slightly yellow solution with a pH of approximately 5.5 and an osmolality of approximately 300 mOsm/L. **Solution for infusion:** Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) The concentrate is a clear and colourless to slightly yellow solution with a pH of approximately 5.5 and an osmolality of approximately 300 mOsm/L. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1. Therapeutic indications** Omvoh is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment. **4.2**

Posology and method of administration

Pre-filled syringe and pre-filled pen: This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Omvoh 100 mg solution for injection should only be used for the subcutaneous maintenance doses. **Posology** The recommended mirikizumab dose regimen has 2 parts. **Induction dose** The induction dose is 300 mg by intravenous infusion for at least 30 minutes at weeks 0, 4 and 8. (See Summary of Product Characteristics for Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion, section 4.2.) **Maintenance dose** The maintenance dose is 200 mg (i.e. two pre-filled syringes or two pre-filled pens) by subcutaneous injection every 4 weeks after completion of induction dosing. Patients should be evaluated after the 12-week induction dosing and if there is adequate therapeutic response, transition to maintenance dosing. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit at week 12 of induction dosing, mirikizumab 300 mg by intravenous infusion may be continued at weeks 12, 16 and 20 (extended induction therapy). If therapeutic benefit is achieved with the additional intravenous therapy, patients may initiate mirikizumab subcutaneous maintenance dosing (200 mg) every 4 weeks, starting at week 24. Mirikizumab should be discontinued in patients who do not show evidence of therapeutic benefit to extended induction therapy by week 24. Patients with loss of therapeutic response during maintenance treatment may receive 300 mg mirikizumab by intravenous infusion every 4 weeks, for a total of 3 doses (re-induction). If clinical benefit is achieved from this additional intravenous therapy, patients may resume mirikizumab subcutaneous dosing every 4 weeks. The efficacy and safety of repeated re-induction therapy have not been evaluated. In case of a missed dose, instruct patients to inject as soon as possible. Thereafter, resume dosing every 4 weeks. **Elderly** No dose adjustment is required (see section 5.2). There is limited information in subjects aged ≥ 75 years. **Renal or hepatic impairment** Omvoh has not been studied in these patient populations. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2). **Paediatric population** The safety and efficacy of Omvoh in children and adolescents aged 2 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Omvoh in children below 2 years for the indication of ulcerative colitis.

Method of administration For subcutaneous injection only. Sites for injection include the abdomen, thigh, and back of the upper arm. After training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject with mirikizumab. Patients should be instructed to inject in a different location every time. For example, if the first injection was in the abdomen, the second injection—to complete a full dose—could be in another area of the abdomen.

Solution for infusion: This medicinal product is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion should only be used for the induction dose. **Posology** The recommended mirikizumab dose regimen has 2 parts. **Induction dose** The induction dose is 300 mg by intravenous infusion for at least 30 minutes at weeks 0, 4 and 8. **Maintenance dose** The maintenance dose is 200 mg (i.e. two pre-filled syringes or two pre-filled pens) by subcutaneous injection every 4 weeks after completion of induction dosing. For the posology of the subcutaneous dosing regimen, see section 4.2 of the Summary of Product Characteristics for Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe and Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen. Patients should be evaluated after the 12-week induction dosing and if there is adequate therapeutic response, transition to maintenance dosing. For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit at week 12 of induction dosing, mirikizumab 300 mg by intravenous infusion may be continued at weeks 12, 16 and 20 (extended induction therapy). If therapeutic benefit is achieved with the additional intravenous therapy, patients may initiate mirikizumab subcutaneous maintenance dosing (200 mg) every 4 weeks, starting at week 24. Mirikizumab should be discontinued in patients who do not show evidence of therapeutic benefit to extended induction therapy by week 24. Patients with loss of therapeutic response during maintenance treatment may receive 300 mg mirikizumab by intravenous infusion every 4 weeks, for a total of 3 doses (re-induction). If clinical benefit is achieved from this additional intravenous therapy, patients may resume mirikizumab subcutaneous dosing every 4 weeks. The efficacy and safety of repeated re-induction therapy have not been evaluated. **Elderly** No dose adjustment is required (see section 5.2). There is limited information in subjects aged ≥ 75 years. **Renal or hepatic impairment** Omvoh has not been studied in these patient populations. These conditions are generally not expected to have any significant impact on the pharmacokinetics of monoclonal antibodies and no dose adjustments are considered necessary (see section 5.2). **Paediatric population** The safety and efficacy of Omvoh in children and adolescents aged 2 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Omvoh in children below 2 years for the indication of ulcerative colitis.

Treatment phase	Dosage	Packaging	Factory price
Induction	Omvoh® 300 mg	1 vial	€863,09
Treatment phase	Dosage	Packaging	Public price
Maintenance	Omvoh® 100 mg (200mg for full dose)	6 pens	€2847,14
Reimbursement under negotiation			

Method of administration Omvoh 300 mg concentrate for solution for infusion is for intravenous use only. Each vial is for single use only. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **Administration of the diluted solution** The intravenous administration set (infusion line) should be connected to the prepared intravenous bag and the line should be primed. The infusion should be administered for at least 30 minutes. At the end of the infusion, to ensure a full dose is administered, the infusion line should be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) solution or 5 % glucose solution for injection. The flush should be administered at the same rate as used for Omvoh administration. The time required to flush Omvoh solution from the infusion line is in addition to the minimum 30 minutes infusion time.

4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Clinically important active infections (active tuberculosis). **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile. The most frequently reported adverse reactions are upper respiratory tract infections (7.9 %, most frequently nasopharyngitis), headache (3.3 %), rash (1.1 %) and injection site reactions (8.7 %, maintenance period). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions from clinical studies (Table 1) are listed by MedDRA system organ class. The frequency category for each reaction is based on the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000). **Table 1: Adverse reactions MedDRA System organ class: Frequency:** Adverse reaction: Infections and infestations: Common: Upper respiratory tract infections; Uncommon: Herpes zoster. Immune system disorders: Uncommon: Infusion-related hypersensitivity reactions. Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Common: Arthralgia. Nervous system disorders: Common: Headache. Skin and subcutaneous tissue disorders: Common: Rash*. General disorders and administration site conditions: Common: Injection site reactions; Uncommon: Infusion site reactions†. Investigations: Uncommon: Alanine aminotransferase increased; Uncommon: Aspartate aminotransferase increased *Includes: acute sinusitis, nasopharyngitis, oropharyngeal discomfort, oropharyngeal pain, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, upper respiratory tract infection, and viral upper respiratory tract infection. † Includes: rash, rash macular, rash maculo-papular, and rash papular and rash pruritic. ‡ Reported in the mirikizumab maintenance study where mirikizumab treatment is administered as subcutaneous injection. § Reported in the mirikizumab induction study where mirikizumab treatment is administered as intravenous infusion. Description of selected adverse reactions Infusion-related hypersensitivity reactions (LUCENT-1, weeks 1-12) Infusion-related hypersensitivity reactions were reported in 0.4 % of mirikizumab-treated patients. All infusion-related hypersensitivity reactions were reported as non-serious. Injection site reactions (LUCENT2, weeks 1252) Injection site reactions were reported in 8.7 % mirikizumab-treated patients. The most frequent reactions were injection site pain, injection site reaction and injection site erythema. These symptoms were reported as non-serious, mild and transient in nature. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) increased In the first 12 weeks (LUCENT1), ALT increased was reported in 0.4 % mirikizumab-treated patients. AST increased was reported by 0.5 % mirikizumab-treated patients. All adverse reactions were reported as mild to moderate in severity and non-serious. Over all mirikizumab treatment periods in the ulcerative colitis clinical development program (including the placebo-controlled and open label induction and maintenance periods), there have been elevations of ALT to ≥ 3 x upper limit of normal (ULN) (2.0 %), ≥ 5 x ULN (0.7 %) and ≥ 10 x ULN (0.2 %) and AST to ≥ 3 x ULN (2.1 %), ≥ 5 x ULN (1.1 %) and ≥ 10 x ULN (0.1 %) in patients receiving mirikizumab (see section 4.4). These elevations have been noted with and without concomitant elevations in total bilirubin. **Immunogenicity** With 12 months of treatment, up to 23 % of mirikizumab-treated patients developed anti-drug antibodies, most of which were of low titer and tested positive for neutralising activity. Higher antibody titers in approximately 2 % of subjects treated with mirikizumab were associated with lower serum mirikizumab concentrations and reduced clinical response. No association was found between anti-mirikizumab antibodies and hypersensitivity or injection site reactions. **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: Belgium: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.nofitruerfnetfedinsrable.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. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** Pre-filled syringe and pre-filled pen: EU/1/23/1736/001 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe EU/1/23/1736/002 EU/1/23/1736/003 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen EU/1/23/1736/004 EU/1/23/1736/005 EU/1/23/1736/006 Solution for infusion: EU/1/23/1736/001. **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 10. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 22 December 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **METHOD OF DELIVERY** Medicinal product subject to restricted medical prescription.



Coming soon...

omvoh®
mirikizumab

for the treatment
of moderately to severe
ulcerative colitis

PP-MR-LU-0001 October 2024

Omvoh is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a biologic treatment.

This material is meant only for individuals allowed by law to prescribe or deliver medicines.

METHOD OF DELIVERY: Medicinal product subject to restricted medical prescription.

© Copyright 2024

▼ 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.

RP: Eli Lilly Benelux – Markiesstraat 1/4B, Rue du Marquis ; 1000 Brussel, Bruxelles

With 12 months of treatment, up to 23 % of mirikizumab-treated patients developed anti-drug antibodies, most of which were of low titer and tested positive for neutralising activity. Higher antibody titers in approximately 2 % of subjects treated with mirikizumab were associated with lower serum mirikizumab concentrations and reduced clinical response. No association was found between anti-mirikizumab antibodies and hypersensitivity or injection site reactions. **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: Belgium: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.nofitruerfnetfedinsrable.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. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** Pre-filled syringe and pre-filled pen: EU/1/23/1736/001 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled syringe EU/1/23/1736/002 EU/1/23/1736/003 Omvoh 100 mg solution for injection in pre-filled pen EU/1/23/1736/004 EU/1/23/1736/005 EU/1/23/1736/006 Solution for infusion: EU/1/23/1736/001. **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 10. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 22 December 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **METHOD OF DELIVERY** Medicinal product subject to restricted medical prescription.

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 (IgG1A) 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):** Aucune ajustement de dose n'est nécessaire. **Données chez les sujets âgés de 65 ans et plus:** 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. **Effets gastro-intestinaux :** **Fréquent :** Diarrhée. **Affections de la peau et du tissu 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 (comportant ALAT augmentée, ASAT augmentée, enzymes hépatiques augmentées, transaminasémie augmentée, test hépatique anormal, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités 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 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; B1 : Placebo N : 370^a; A2 : guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373^a; A3 : guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371^a; B2 : guselkumab 100 mg toutes les 8 semaines N = 373^a; B3 : guselkumab 100 mg toutes les 4 semaines N = 371^a. **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 (0,3 %). 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 l'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 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 psoriasis 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 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 et 0,3 % des injections de 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'infections 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. **Immuno-généricité:** L'immuno-généricité du guselkumab a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biométric. D'après les analyses des études de poignées 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) présentait des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par guselkumab. Dans les analyses poignées 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 % présentait 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 suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afms.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biophtologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEULVRE LES NANCY CEDEX, tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crp@chru-nancy.lu. **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://quichet.public.lu/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. **NUMERO(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.

Tremfya	BE			LUX
	PP incl. 6% TVA	Actif	VIPO	
100 mg - 1 seringue préremplie	€ 1 987,83	€ 12,10	€ 8,00	€ 1931,57
100 mg - 1 stylo prérempli				



Remboursé pour le psoriasis et le rhumatisme psoriasique

Tremfya®
(guselkumab)

Start Strong
Go Long



Peau sans plaques
Plus de la moitié des patients n'ont plus aucune plaque cutanée à 5 ans¹



Effet sur les symptômes articulaires
Soulagement persistant des symptômes articulaires pendant 2 ans de traitement pour le rhumatisme psoriasique²



Tolérance prouvée
Près de 8 patients atteints de psoriasis sur 10 qui commencent un traitement par Tremfya suivent toujours le même traitement après 5 ans³

Tremfya® (guselkumab) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes éligibles à un traitement systémique.
Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un antirhumatismal modificateur de la maladie (ARMM) ou qui ne tolèrent pas ce traitement.
1. Reich K, et al. Br J Dermatol. 2021 Dec ; 185(6) ; 1146-1159
2. Molnes IB et al. Arthritis & Rheumatology 2022
3. RCP de Tremfya de 2022
Cette édition contient des informations abrégées sur le produit.

Tremfya One-Press Pen

Tremfya est le premier et le seul inhibiteur de l'IL-23 à être administré manuellement par le biais d'un stylo injecteur, permettant aux patients de contrôler eux-mêmes la vitesse d'administration.



Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 5 % présentait 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 suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afms.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biophtologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEULVRE LES NANCY CEDEX, tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crp@chru-nancy.lu. **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://quichet.public.lu/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. **NUMERO(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.

Téléphone : 0800 93 37 37 (BE) - 800 29 504 (LUX) • E-mail : janssen@jabc.jnj.com • Internet : www.janssen.com/belgium

Sommaire



10

FOCUS

Pr Dominique Dive
Sclérose en plaques:
exit-thérapie pour les patients stables

BIPRESSIL®
Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine
SERVIER
moved by you



20

RECHERCHE

Une réflexion sur CoVaLux 2024:
Un lien entre la science et la préparation
d'un monde post-pandémique



15

MEETING

Symposium de cardiologie du CHL
Dr Laurent Groben
Cardio-neuroablation: une technique d'avenir
Dr Edith Famdie
Dispositifs électroniques implantables cardiaques
Dr Andrei Codreanu
IRM cardiaque: de plus en plus net, de plus
en plus utile
Dr Sandy Carolino D'Araujo et Dr Frédéric Lebrun
Valvulopathies cardiaques: la prochaine
épidémie



22

PORTRAIT

Dr A. Charpentier et Pr Dr S. Cebotari
INCCI: passage de relais au cœur de la chirurgie
cardiaque

Votre site web? Votre présence en ligne?

Par les équipes de Semper Luxembourg,
Letz be healthy et Wasabee.

Demandez une offre, maintenance incluse,
sans mauvaises surprises.

Semper
LUXEMBOURG
Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Letz be
healthy

Wasabee
Health Solution

Contactez-nous: webdev@dsb.lu

Sommaire



CONGRESS

Rétrospective 2024: revivez les temps forts de l'année écoulée

- Prix Nobel de Médecine 2024
- Cardiologie
- Pneumologie
- Vaccinologie
- Infectiologie/sida
- Oncologie
- Intelligence artificielle



SOCIÉTÉ

Logement: le Luxembourg en quête de solutions

48



BIOLOGIE CLINIQUE

L'apport du laboratoire dans la détermination des scores pronostiques de maladies chroniques

50



LAMA 2024

Naissance d'un cartoon

52



SORTIES

Pascal Obispo, Cerith Wyn Evans, Jean-Louis Aubert



53

AGENDA

54

CARTOON



XTANDI™ in HSPC
THE FIRST & ONLY NHT APPROVED FOR BOTH
mHSPC & high-risk BCR nmHSPC¹⁻⁴

ACT FAST NOW with
XTANDI™ in HSPC!
The earlier the better.⁵⁻⁸

Whether your HSPC patients have metastases
or are at high risk of developing them.⁵⁻⁸

ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Xtandi - 40 mg film-coated tablets
 Xtandi - 80 mg film-coated tablets. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet, Xtandi - 40 mg film-coated tablets, Yellow round – film-coated tablets, debossed with E 40, Xtandi - 80 mg film-coated tablets, Yellow oval – film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated: as monotherapy or in combination with androgen deprivation therapy for the treatment of adult men with high-risk biochemical recurrent (BCR) non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) who are unsuitable for salvage radiotherapy (see section 5.1), in combination with androgen deprivation therapy for the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (see section 5.1), for the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1), for the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1), for the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration** Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. **Posology:** The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients with CRPC or mHSPC who are not surgically castrated. Patients with high-risk BCR nmHSPC may be treated with Xtandi with or without a LHRH analogue. For patients who receive Xtandi with or without a LHRH analogue, treatment can be suspended if PSA is undetectable (< 0.2 ng/mL) after 36 weeks of therapy. Treatment should be reinitiated when PSA has increased to ≥ 2.0 ng/mL for patients who had prior radical prostatectomy or ≥ 5.0 ng/mL for patients who had prior primary radiation therapy. If PSA is detectable (> 0.2 ng/mL) after 36 weeks of therapy, treatment should continue (see section 5.1). If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a ≥ Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to ≤ Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted. **Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors** The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5). **Elderly** No dose adjustment is necessary for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively). An increased half-life of enzalutamide has however been observed in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Renal impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4). **Paediatric population** There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC, mHSPC, or high-risk BCR nmHSPC. **Method of administration** Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** **Risk of seizure** Use of enzalutamide has been associated with seizure (see section 4.8). The decision to continue treatment in patients who develop seizures should be taken case by case. **Posterior reversible encephalopathy syndrome** There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended. **Second Primary Malignancies** Cases of second primary malignancies have been reported in patients treated with enzalutamide in clinical studies. In phase 3 clinical studies, the most frequently reported events in enzalutamide treated patients, and greater than placebo, were bladder cancer (0.3%), adenocarcinoma of the colon (0.2%), transitional cell carcinoma (0.2%) and malignant melanoma (0.2%). Patients should be advised to promptly seek the attention of their physician if they notice signs of gastrointestinal bleeding, macroscopic haematuria, or other symptoms such as dysuria or urinary urgency during treatment with enzalutamide. **Concomitant use with other medicinal products** Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumatin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). **Renal impairment** Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months). New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ≥ 45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients. **Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval** in patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit/risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi. Use with chemotherapy: The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. **Severe skin reactions** Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome, which can be life threatening or fatal, has been reported with enzalutamide treatment. At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. If signs and symptoms suggestive of this reaction appear, enzalutamide should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered (as appropriate). **Hypersensitivity reactions** Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, rash, or face, tongue, lip, or pharyngeal oedema have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Xtandi as monotherapy in patients with high-risk BCR nmHSPC Results of the EMBARK study suggest that Xtandi as monotherapy and in combination with androgen deprivation therapy are not equivalent treatment options in patients with high-risk BCR nmHSPC (see sections 4.8 and 5.1). Xtandi in combination with androgen deprivation therapy is considered the preferred treatment option except for cases in which the addition of androgen deprivation therapy may result in unacceptable toxicity or risk. **Excipients** This medicine contains less than 1 mmol sodium (less than 23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'. **4.5 Undesirable effects** **Summary of the safety profile.** The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischaemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.6% of enzalutamide-treated patients, 0.1% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4). Stevens-Johnson syndrome has been reported with enzalutamide treatment (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (< 1/100 to < 1/1,000); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

MedDRA System organ class	Adverse reaction and frequency
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon: leucopenia, neutropenia Not known: thrombocytopenia
Immune system disorders	Uncommon: face oedema, tongue oedema, lip oedema, pharyngeal oedema
Psychiatric disorders	Common: anxiety Uncommon: visual hallucination
Nervous system disorders	Common: headache, memory impairment, amnesia, disturbance in attention, dysgeusia, restless legs syndrome, cognitive disorder Uncommon: seizure [*] Not known: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Common: ischaemic heart disease [†] Not known: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Very common: hot flush, hypertension
Gastrointestinal disorders	Not known: nausea, vomiting, diarrhoea
Hepatobiliary disorders	Uncommon: hepatic enzymes increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: dry skin, pruritus Not known: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common: fractures [‡] Not known: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain
Reproductive system and breast disorder	Common: gynaecomastia, nipple pain [§] , breast tenderness [§]
General disorders and administration site conditions	Very common: asthenia, fatigue
Injury, poisoning and procedural complications	Very common: fall

^{*} Spontaneous reports from post-marketing experience. [†] As evaluated by narrow SMOs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. [‡] As evaluated by narrow SMOs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischaemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. [§] Includes all preferred terms with the word 'fracture' in bones. [¶] Adverse reactions for enzalutamide as monotherapy. **Description of selected adverse reactions:** Seizure in controlled clinical studies, 31 patients (0.6%) experienced a seizure out of 5110 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas 4 patients (0.1%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded. In the 9785-G1-0403 (EMBARC) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (wherein 1.6% had a history of seizures), 8 of 306 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-A_A receptor channel. **Ischaemic Heart Disease** In randomised placebo-controlled clinical studies, ischaemic heart disease occurred in 3.5% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 2% of patients treated with placebo plus ADT. Fourteen (0.4%) patients treated with enzalutamide plus ADT and 3 (0.1%) patients treated with placebo plus ADT had an ischaemic heart disease event that led to death. In the EMBARK study, ischaemic heart disease occurred in 5.4% of patients treated with enzalutamide plus leuprolide and 9% of patients treated with enzalutamide as monotherapy. No patients treated with enzalutamide plus leuprolide and one (0.3%) patient treated with enzalutamide as monotherapy had an ischaemic heart disease event that led to death. In the EMBARK study, gynaecomastia in the EMBARK study, gynaecomastia (all grades) was observed in 29 of 353 patients (8.2%) who were treated with enzalutamide plus leuprolide and 159 of 354 patients (44.9%) who were treated with enzalutamide as monotherapy. Grade 3 or higher gynaecomastia was not observed in any patients who were treated with enzalutamide plus leuprolide, and was observed in 3 patients (0.8%) who were treated with enzalutamide as monotherapy. **Nipple pain** In the EMBARK study, nipple pain (all grades) was observed in 11 of 353 patients (3.1%) who were treated with enzalutamide plus leuprolide and 54 of 354 patients (15.3%) who were treated with enzalutamide as monotherapy. Grade 3 or higher nipple pain was not observed in any patients who were treated with enzalutamide plus leuprolide or with enzalutamide as monotherapy. **Breast tenderness** In the EMBARK study, breast tenderness (all grades) was observed in 5 of 353 patients (1.4%) who were treated with enzalutamide plus leuprolide and 51 of 354 patients (14.4%) who were treated with enzalutamide as monotherapy. Grade 3 or higher breast tenderness was not observed in any patients who were treated with enzalutamide plus leuprolide or with enzalutamide as monotherapy. **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/Belgique** Federal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.fagg.be / www.afmps.be **Alding** Alding Vigilantie / Division Vigilance Website/Site internet: www.eenbwinwerkingnederland.be/ / www.loffierenefnetindesirable.be e-mail: adr@fagg.afmps.be **Nederlands** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl **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.quichet.lu/pharmacovigilance **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** Pharmacotherapeutic group: hormone antagonists and related agents, anti-androgens, ATC code: L02BB04. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT 04/2024** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **Delivery Status:** Subject to medical prescription. Astellas Pharma B.V., NL: Sylviusweg 62, 2333BE Leiden, Netherlands BE/LU: Mediaaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium

ADT=androgen deprivation therapy; BCR=biological recurrence; HSPC=hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; nmHSPC=nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer; NHT=novel hormonal therapy; nmCRPC=nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; nmHSPC=nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer.

1. XTANDI™ 04/2024. 2. SmPC ZY11GA® - <https://www.ema.europa.eu/en/visited> on 29th of May 2024. 3. SmPC ERLEADA® - <https://www.ema.europa.eu/en/visited> on 29th of May 2024. 4. SmPC NUBEQA® - <https://www.ema.europa.eu/en/visited> on 29th of May 2024. 5. Armstrong AJ et al. Eur J Oncol 2023;34(2):229-241. 6. Davis ID. Ther Adv Med Oncol 2022;14:1-12. 7. Freedland SJ et al. N Engl J Med 2023;389(16):1453-1465. 8. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2022;40(15):1616-1622.

MA18-BE-XTD-2024-00029/Last Update July 2024

R.E.: N. van Hassel, Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.



Sclérose en plaques: exit-thérapie pour les patients stables

La prise en charge des patients âgés atteints de sclérose en plaques (SEP) évolue depuis plusieurs années. Nous avons rencontré le Pr Dominique Dive (CHU de Liège (Esneux), Université de Liège), avec qui nous avons notamment abordé la place de la cladribine (MAVENCLAD®, laboratoires Merck)*, qui modifie les perspectives en permettant une sortie thérapeutique sans traitement continu tout en offrant un effet prolongé.

Semper Luxembourg: Lorsqu'on parle de patient âgé dans un contexte de sclérose en plaques (SEP), à quelle tranche d'âge fait-on référence?

Pr Dive: C'est là une question qui peut avoir plusieurs dimensions de réponse. La SEP est en effet une maladie du sujet jeune, dont le pic de fréquence se situe entre 20 et 40 ans.

Depuis deux décennies, toutefois, on observe que ce pic de fréquence se déplace vers des tranches d'âges plus élevées, jusque 50 ans, voire davantage⁽¹⁾. Les causes de cette évolution sont probablement multifactorielles, et font intervenir des facteurs tels que l'environnement.

Nous parlons donc de formes survenant plus tardivement?

Pr Dive: Tout à fait. On pose des diagnostics plus tardifs, non pas parce qu'on diagnostique moins bien qu'avant - au contraire, mais parce que la maladie se déclenche plus tardivement⁽²⁾.

Et cette notion est compliquée, car elle nous confronte aux essais pharmacologiques, qui sont toujours cantonnés aux patients de 18 à 55 ans: 18 ans pour inclure des patients majeurs, et 55 ans pour ne pas «polluer»

les résultats par des comorbidités, en particulier cardiovasculaires. Ce qui implique que les données disponibles avec certains médicaments à notre disposition ne comportent que peu d'indications sur des sujets très jeunes ou plus âgés.

Quelle est l'évolution la plus récente de l'arsenal thérapeutique?

Pr Dive: Nous disposons à présent de traitements de haute efficacité. On n'utilise quasiment plus, en raison de leurs effets secondaires, certains traitements discontinus dits de reconstitution

immunitaire (IRT, *immune reconstitution therapies*), comme l'alemtuzumab.

Les traitements continus de haute efficacité actuellement les plus utilisés sont les anticorps monoclonaux anti-CD20, qui maintiennent à zéro la population circulante de lymphocytes B.

Pour ces patients âgés atteints de SEP, la question se pose de savoir si un traitement continu doit être poursuivi et, si oui, pendant combien de temps. Qu'en pensez-vous?

Pr Dive: Depuis 7 à 8 ans, les traitements continus de haute efficacité sont donc les anticorps monoclonaux anti-CD20, qui, comme nous venons de le voir, détruisent les lymphocytes B et maintiennent ainsi un taux de lymphocytes B circulants à zéro. Or on sait, notamment par l'expérience accumulée, qu'après dix à quinze ans, on peut voir apparaître une hypogammaglobulinémie, avec des infections à la clé⁽³⁾.

La réflexion sur le plan international consiste donc à proposer un arrêt du traitement continu aux patients stables depuis 5 à 10 ans sous traitement continu, sans poussée, sans nouvelle lésion à l'IRM, sans progression du déficit⁽⁴⁾.

Cependant, si l'on arrête le traitement sans instaurer «quelque chose» en relais, le risque est une réactivation de la maladie⁽⁵⁾.

C'est là qu'intervient la cladribine (Mavenclad®)...

Pr Dive: Tout à fait: le traitement d'induction par la cladribine a pour but de contrôler le risque de réactivation, pour éviter que la maladie ne se réveille tout

Indication et mode d'administration*

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).

MAVENCLAD se présente sous la forme de comprimés per os, et s'administre en deux cycles de traitement, deux années de suite. 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.



On parle donc d'un patient qui a pris un traitement continu pendant 20 ans, qui approche de la cinquantaine. Quels sont les paramètres clés à prendre en compte chez ces patients pour le choix de l'exit-thérapie?

Pr Dive: Le premier élément est la stabilité: la maladie doit être stable pendant 5 à 10 ans. On pèse le rapport risque/bénéfice du traitement, et on explique aux patients les risques liés à la poursuite de leur traitement, notamment le risque infectieux^(1,5,7).

Souvent, d'ailleurs, les patients prennent conscience de ce risque à la faveur de multiples infections, respiratoires ou urinaires par exemple. C'est alors le moment de leur proposer une exit-thérapie sous couvert de cladribine⁽⁶⁾.

L'autre élément est le confort du patient^(3,8,9,10,11): un patient astreint à des administrations intraveineuses ou sous-cutanées répétées est très demandeur d'un traitement par voie orale, avec des prises séquentielles très brèves, telles que la cladribine.

De plus, la tolérance de la cladribine est excellente⁽¹²⁾, grâce à son mécanisme d'action très progressif.

en permettant de maintenir le patient sans traitement au long cours. C'est ce qu'on appelle l'exit-thérapie⁽⁶⁾.

La cladribine est la seule option permettant une sortie thérapeutique sans

traitement continu tout en offrant un effet prolongé⁽⁶⁾. Cette exit-thérapie s'instaure immédiatement après les traitements continus actuels, dont on sait que l'arrêt de certains d'entre eux amène un risque de rebond⁽⁵⁾.

Un cas clinique intéressant

Le Pr Dive partage pour nous l'histoire clinique de plus de 25 ans d'un patient né en 1973, dont la maladie a débuté à l'âge de 22 ans.

- Placé d'abord sous interféron, le patient a présenté plusieurs poussées par an, après quoi il est mis sous mitoxantrone, traitement le plus puissant disponible à l'époque, avec une bonne efficacité à une posologie totale élevée.
- Le patient est alors replacé sous interféron, mais rechute après 6 mois. C'est à ce moment que nous le voyons au service universitaire, où nous augmentons la posologie du traitement.
- Tout se passe bien sur le plan de la SEP mais, un jour, le patient présente une perturbation des tests hépatiques, et la biopsie montre des lésions fibrosantes, potentiellement annonciatrices d'une cirrhose.
- Le patient ne veut surtout pas arrêter son traitement, mais lors de l'arrivée sur le marché de la cladribine, on discute avec lui de l'arrêt de l'interféron pour une exit-thérapie par cladribine. Le patient a, à ce moment, 51 ans.
- Aujourd'hui, le patient va parfaitement bien, ses tests hépatiques sont complètement normalisés et les mesures indirectes de l'élasticité hépatique évoluent favorablement.

Que recommandez-vous en matière de suivi chez ces patients après l'exit-thérapie?

Pr Dive: L'information essentielle consiste à expliquer le mécanisme d'action du médicament, afin que les patients comprennent que ce n'est pas parce qu'ils ne prennent plus de comprimés qu'ils ne sont plus «traités».

Les patients capitalisent sur l'efficacité du traitement qui leur a été administré, mais ils doivent continuer à être suivis, par la clinique et par l'IRM, de manière à s'assurer que l'effet reste favorable et que la maladie ne réapparaît pas.

En pratique, les patients sont vus une fois par an, avec une biologie, un examen clinique complet et une IRM, dans la continuité de leur suivi antérieur.

Quel est le recul disponible avec la cladribine?

Pr Dive: En principe, le traitement par cladribine s'étale sur deux années consécutives (2 x 5 jours sur 2 mois à répéter sur 2 années), et est supposé couvrir le patient quatre ans⁽¹³⁾. L'expérience nous montre toutefois que dans une proportion importante de patients, cet effet se prolonge bien plus longtemps.

Ainsi, les données issues de l'étude Clarity⁽¹⁴⁾ et de l'étude Clarity Extension⁽¹⁵⁾ montrent qu'avec un suivi de plus de dix ans, moins d'un patient sur deux a nécessité une nouvelle intervention après les deux années initiales de traitement.

On attend avec impatience les données de vie réelle permettant de conforter ce concept, notamment à un âge plus avancé. Pour l'instant, en tout cas, toutes les données sont extrêmement rassurantes tant sur le plan de la tolérance que du maintien de l'efficacité à long terme⁽¹³⁾.

Ainsi, sur la population totale de patients traités par cladribine, on sait que

5% environ présenteront après 5 à 7 ans l'une ou l'autre activité inflammatoire à l'IRM⁽⁶⁾.

Qu'en est-il de la présence de co-morbidités chez ces patients nécessitant une prise concomitante de nombreux traitements?

Pr Dive: On a démontré que les comorbidités qui surviennent avec l'âge, notamment les comorbidités cardiovasculaires et métaboliques (hypertension, obésité, diabète) sont des facteurs importants susceptibles d'aggraver la progression du handicap⁽¹⁶⁾. Une prise en charge globale s'impose donc pour lutter contre l'excès de poids et les complications associées, qui prennent une importance particulière pour un système nerveux fragilisé par la sclérose en plaques.

Certaines comorbidités s'ajoutent également aux effets des anti-CD20 et augmentent encore le risque infectieux du patient⁽³⁾. Elles doivent donc être intégrées dans la réflexion, et nous inciter à penser à temps à l'arrêt du traitement continu chez les patients stables depuis 5 à 10 ans, dans une optique de réduction du risque pour le patient (*de-risking*)⁽⁴⁾.

* Mavenclad SmPC July 2024

Références:

1. Prosperini, L., et al. (2022). Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93(10), 1137-1139.
2. Krysten Krysko, Scientific Session 20: Aging with MS - implications for treatment. ECTRIMS, 2024.
3. Oksbjerg, N. R., et al. (2021). Anti-CD20 antibody therapy and risk of infection in patients with demyelinating diseases. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 52, 102988.
4. Macaron, G., et al. (2023). Impact of aging on treatment considerations for multiple sclerosis patients. *Frontiers in Neurology*, 14, 1197212.
5. Dumitrescu, L., et al. (2023) An update on the use of sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 24(4):495-509.
6. de Sèze, et al. ECTRIMS, 2024. P318.
7. Grebenciucova, E., et al. (2016). Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immunosenescence in the risk of cryptococcal infection: a case report and review of literature. *Multiple sclerosis and related disorders*, 9, 158-162.
8. Smaje, A., et al. (2018). Factors associated with medication adherence in older patients: a systematic review. *Aging medicine*, 1(3), 254-266.
9. Thelen, J. M., et al. (2014). Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(5), 400-404.
10. Magyari, M., & Sorensen, P. S. (2020). Comorbidity in multiple sclerosis. *Front Neurol* 11: 851.
11. Prosperini, L., et al. (2021). Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: a meta-regression. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(9), 1391-1402.
12. Giovannoni, G., et al. ACTRIMS, 2024. Poster 475.
13. De Stefano, N., et al. ECTRIMS, 2024. Poster 349.
14. Giovannoni, G., et al. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 416-426.
15. Giovannoni, G., et al. (2018). Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(12), 1594-1604.
16. Salter, A., et al. (2024). Investigating the prevalence of comorbidity in multiple sclerosis clinical trial populations. *Neurology*, 102(5), e209135.

Quelle est la proportion de vos patients SEP de plus de 50 ans qui ont bénéficié d'une exit-thérapie?

Pr Dive: Aujourd'hui, dans cette population, dans notre service, la moitié des patients ont fait le switch. ■

Take-home messages du Pr Dive



- Il faut essayer de maintenir une stabilité de la maladie.
- Si la maladie est stable, il faut voir avec quel traitement cette stabilité a été obtenue.
- Si c'est avec un traitement de haute efficacité ayant un effet immunosuppresseur, ou avec d'autres traitements grevés d'effets secondaires, il faut envisager une exit-thérapie vers la cladribine⁽⁶⁾ pour permettre au patient de ne plus être exposé à un médicament immunosuppresseur en continu, tout en conservant un bénéfice thérapeutique au long cours.

Dr Eric Mertens pour Semper Luxembourg
Interview réalisée avec le support
des Laboratoires Merck

Conditionnements	Prix ex-usine HTVA
MAVENCLAD 10mg 1 comprimé	€ 1.755,50-
MAVENCLAD 10mg 4 comprimés	€ 7.022,00-
MAVENCLAD 10mg 6 comprimés	€ 10.533,00-

MAVENCLAD®
cladribine tablets

THERE'S MORE TO LIFE THAN MS
Choose MAVENCLAD® early on

SmPC Mavenclad latest version.
Packaging is for illustration purposes only and may look different in your country

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 notable : 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 ou 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 ci-dessous. 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 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	
	Semaine de traitement 1	Semaine de traitement 2
kg		
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. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère car le rôle de la fonction hépatique dans l'élimination de cladribine est considéré comme négligeable (voir rubrique 5.2). En l'absence de données, l'utilisation de la cladribine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh > 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, alopecie. **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 patient-années [0,29 événement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 événement pour 100 patient-années]). **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 icteré ont été observés. Le délai d'apparition était variable, le plus souvent 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 www.afmps.be Division Vigilance Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: oai@afgafmps.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.quichet.lu/pharmacovigilance **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 MARCHÉ** 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 Hoellaart, Belgique **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE**: 07/2024

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



HANFF

GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

Plus que jamais à vos côtés en 2025 avec toute notre équipe !



«La confiance des professionnels de la santé est notre meilleure récompense, et la stabilité d'une société 100% luxembourgeoise, présente depuis 105 ans, est essentielle pour l'approvisionnement du pays.» **Georges CLEMENT**



«Chaque jour nous effectuons 40 tournées de livraison à travers le pays et nous occupons aujourd'hui 120 personnes. Au sein de cette grande équipe, vous bénéficiez de compétences d'excellence dans les domaines de la pharmacie, la médecine humaine et la médecine vétérinaire.» **Jérôme HANFF**



HANFF Global Health Solutions s.à r.l. | 53-54, ZA Triangle Vert | L-5691 Ellange

www.hanff.lu



Management System
ISO 9001:2015



Good Distribution Practice



Symposium de cardiologie du CHL

Le 11 décembre, le service de cardiologie du CHL clôturait l'année en beauté par un symposium de haut niveau. Au programme: la cardio-neuroablation dans les syncopes vasovagales, la prise en charge des pacemakers et défibrillateurs dans des situations particulières, la nouvelle IRM cardiaque au CHL et les valvulopathies.



Sous la houlette bienveillante du Dr Rouguiatou Sow et du Dr Philippe Degrell, les Drs Laurent Groben, Edith Famdie, Andrei Codreanu, Sandy Carolino D'Araujo et Frédéric Lebrun, chacun dans sa sphère de prédilection.

Cardio-neuroablation: une technique d'avenir

Dr Laurent Groben



Comme le dit en préambule Laurent Groben, «le cerveau, c'est compliqué, le cœur, c'est compliqué... les deux ensemble, c'est donc très compliqué». Et pour cause, car les voies efférentes et afférentes sont multiples au sein du système nerveux autonome cardiaque.

En ce qui concerne les syncopes vasovagales, c'est au niveau des ganglions cardiaques intrinsèques que s'intègrent les signaux pouvant se traduire par différents types de syncopes susceptibles d'être du ressort de la neuroablation: syncope réflexe, ou encore bradycardie sinusale vagale extrinsèque, arrêt sinusal vagal ou bloc auriculo-ventriculaire vagal.

Les symptômes pouvant être peu spécifiques, le bilan est essentiel pour établir une corrélation entre les symptômes et les signes électrocardiographiques, d'une part, et évaluer les circonstances de survenue.

Les risques de la procédure sont identiques aux risques classiques des procédures d'ablation. L'intervention elle-même dure environ 30 minutes.

Dans l'attente de guidelines complètes, le consensus actuel est de proposer la neuroablation en première intention pour les syncopes vasovagales récurrentes et réfractaires aux traitements conservateurs et non pharmacologiques pour les patients de moins de 40 ans, lorsque l'origine cardioinhibitrice est démontrée. ■

Illustration clinique

Lorsque l'indication est bien posée, l'intervention peut être salvatrice, comme le montre un cas présenté, traité au CHL, chez un homme de 38 ans, victime de syncopes et présyncopes 1 à 2 fois par semaine depuis l'âge de 12 ans, et chez qui l'exploration préablation a montré des pauses prolongées pouvant aller jusqu'à 6 à 10 secondes.

Chez ce patient, pour lequel on dispose d'un recul de près de six mois, une procédure d'ablation sur des zones choisies au niveau des oreillettes a permis de supprimer les syncopes.

Dispositifs électroniques implantables cardiaques (DECI)

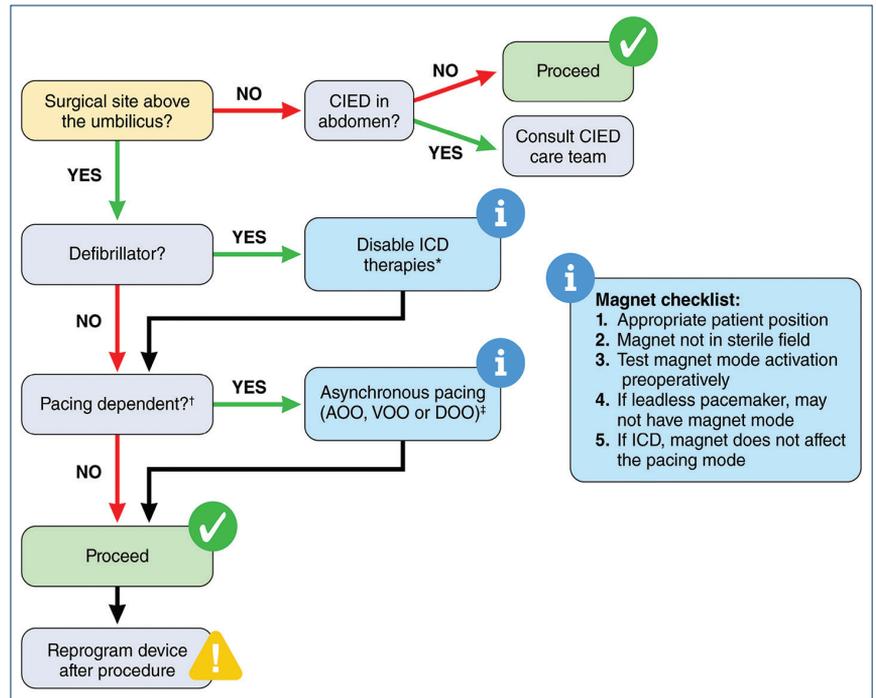


Dr Edith Famdie

Cardiologue spécialisée en rythmologie et stimulation cardiaque au sein de la clinique de la syncope du CHL-INCCI, le Dr Famdie a brossé un aperçu très complet des interférences électromagnétiques auxquelles peuvent être exposés les patients porteurs de DECI dans le cadre de certaines procédures médicales, avec à la clé des conséquences potentiellement délétères, plus particulièrement:

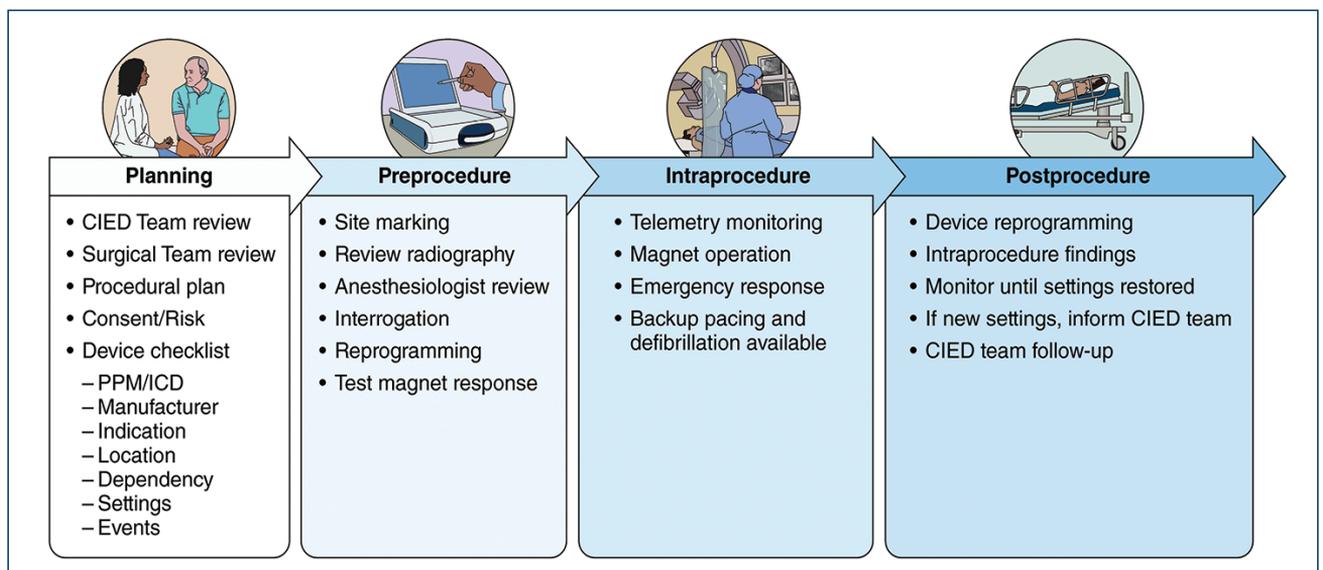
- risque d'asystolie chez les patients pacemaker-dépendants, à cause de l'inhibition de la stimulation suite à la surdétection de signaux électromagnétiques externes;
- risque de choc inapproprié chez les patients porteurs de défibrillateurs internes à cause de la surdétection d'artéfacts liés aux examens.

La présentation du Dr Famdie, très complète, sort de la portée du présent article. Nous retiendrons que la prise en charge préopératoire s'appuie actuellement sur un arbre décisionnel structuré tenant compte notamment du site chirurgical, du type de dispositif électronique cardiaque implantable et



évidemment du fait que le patient soit ou non pacing-dépendant. Ces recommandations ont fait l'objet d'un statement scientifique récent de la part de l'*American Heart Association*¹, dont nous reprenons ci-dessous deux

extraits, et qui fournit un cadre global pour la prise en charge péri-procédurale des patients porteurs de ces dispositifs, englobant la phase de planification, la procédure et les soins ultérieurs coordonnés. ■



IRM cardiaque: de plus en plus net, de plus en plus utile



Dr Andrei Codreanu

Le Dr Codreanu est un homme heureux, mais les absents ont tort: seule une démonstration live en vidéo permet d'appréhender les progrès faits par l'IRM cardiaque dans toutes ses sphères diagnostiques, et notamment en imagerie de stress (sous Adénosine 140 mg/kg/min ou sous Regadenoson 0,4 mg), afin d'augmenter théoriquement jusque 4 fois le débit de perfusion et donc d'objectiver les territoires dysfonctionnels.

En pratique, note toutefois le Dr Codreanu, dans la vraie vie on observe des différences entre 2 à 3x pour les territoires normaux, et 1,5 à 2x pour les territoires anormaux.

L'apport du gadolinium et surtout des séquences de lecture utilisées - et bien sûr l'expérience du clinicien - fait clairement le reste.

À la lueur de multiples cas cliniques «vivants», Andrei Codreanu a pu illustrer l'apport de l'imagerie pour confirmer et préciser les zones d'hyperperfusion.

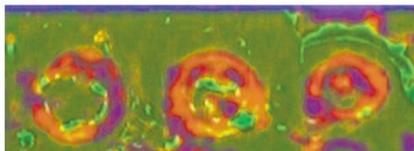
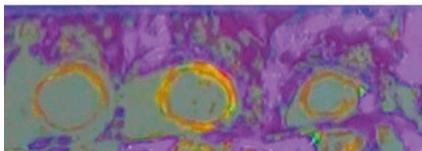
Un atout non négligeable lorsqu'il s'agit d'évaluer l'intérêt d'une revascularisation tronç par tronç, par exemple.

Outre les évaluations de stress, le Dr Codreanu a aussi montré combien les «œuvres d'art abstraites» de l'imagerie IRM que sont les clichés de mapping T1 et T2 sont souveraines notamment pour l'objectivation des myocardites, deuxième grande indication de la technique.

Parmi les autres indications, citons encore les MINOCA (*Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery disease*), la cardiomyopathie hy-

Bon à savoir:
«La rentabilité de l'imagerie dépend très largement de la qualité de la prescription. C'est pourquoi il est essentiel de disposer des conclusions du cardiologue qui doit avoir examiné le patient au préalable. Et il faut aussi savoir que dans certaines situations cliniques, l'épreuve de stress n'est pas le meilleur choix, ce qui peut amener à proposer une angiographie 3D, plus pertinente.»

pertrorique, les amyloses cardiaques (dont l'amylose AL, sous-diagnostiquée), et enfin les pathologies aortiques et valvulaires. ■



DYNAMISEZ VOTRE SALLE D'ATTENTE AVEC WASABEE

Wasabee est la plateforme luxembourgeoise d'information pour les patients, s'appuyant sur des écrans dynamiques afin de transformer votre salle d'attente en un espace informatif et interactif. Conformément aux principes déontologiques, les contenus sont sélectionnés pour leur pertinence et excluent toute publicité relative aux médicaments et compléments alimentaires.

OFFRE EXCLUSIVE: Installation offerte

Semper Luxembourg et *Letz be healthy* s'associent pour vous offrir gratuitement l'installation de l'écran Wasabee dans votre salle d'attente, soit un cadeau d'une valeur de **2.500€**.

Contactez-nous dès aujourd'hui pour explorer ensemble cette opportunité:
wasabee@dsb.lu



dsb.lu/wasabee

Valvulopathies cardiaques: la prochaine épidémie

Dr Sandy Carolino D'Araujo et Dr Frédéric Lebrun



Enfin, c'est en binôme que Sandy Carolino et Frédéric Lebrun ont fait le point sur les valvulopathies cardiaques, pour lesquelles la dernière version des guidelines ESC date de 2021, la prochaine mouture étant prévue pour 2025.

D'emblée, le Dr Lebrun a rappelé qu'en 20 ou 30 ans, le spectre épidémiologique des valvulopathies cardiaques a été bouleversé par le vieillissement de la population, avec aujourd'hui une prévalence globale de 4% entre 65 et 74 ans, et de 11% à partir de 75 ans, et ce pour des maladies létales si non traitées, et sans possibilité de traitement médical. En 20 ans, on a ainsi réalisé plus de 3 millions de TAVI au niveau mondial, et sur la seule année 2024, on évalue le nombre de TAVI à 250.000. Pour le Mitraclip, le compteur est à 150.000 au niveau mondial. Enfin, depuis 2018-2019, le nombre de TAVI surpasse clai-

rement le nombre de chirurgies aortiques conventionnelles. Sur le plan des performances, les thérapies transcathéter ont donc révolutionné la prise en charge des valvulopathies, en tout cas pour les valvulopathies aortiques.

Carence de conscience

Le grand problème de la sténose aortique est la méconnaissance de la pathologie dans la population, alors que l'on dispose de traitements efficaces. Cette méconnaissance affecte évidemment la population générale, mais le corps médical est aussi incriminé: 40% des hommes et 60% des femmes affirment ne jamais être auscultés par leur médecin traitant.

Subséquentement: les valvulopathies aortiques sont sous-diagnostiquées, et donc sous-traitées, car insuffisamment référées, malgré une symptomatologie suffisamment patente au vu des recommandations. Et, souligne le Dr Lebrun, les cardiologues eux-mêmes ont également tendance à être trop pusillanimes. Le constat est analogue dans l'insuffisance mitrale. Toutes les valvulopathies sont donc sous-traitées et référées trop tardivement au chirurgien ou au cardiologue interventionnel. Il serait

donc urgent, en Europe, de s'inspirer des campagnes de sensibilisation mises en œuvre dans le monde anglo-saxon.

Le saviez-vous?

L'incidence et le taux de mortalité de l'insuffisance mitrale sont similaires à ceux du cancer du sein: 58 459 nouveaux cas/12 146 décès en 2018 en France, alors que l'on dispose de traitements efficaces.

Plaidoyer pour le dépistage échographique en médecine générale

La OxVALVE Population Cohort Study² a montré, via un dépistage échocardiographique à grande échelle, l'impact des pathologies valvulaires non diagnostiquées chez les sujets âgés, et l'auscultation cardiaque s'avérant insuffisante pour prédire la présence d'une valvulopathie chez des patients asymptomatiques en première ligne, la voie à privilégier est l'échographie cardiaque.

Pour que toute la population concernée puisse en bénéficier, la seule voie réaliste est, estime le Dr Lebrun, l'échographie portable de dépistage en médecine générale afin d'identifier les patients devant être référés au cardiologue. Seule cette approche permettra de planifier un suivi des patients afin de pouvoir proposer une intervention curative au moment opportun, sur la base d'une évaluation en Heart Team, en concertation avec le patient. Sur le plan de la santé publique, il y a urgence. ■

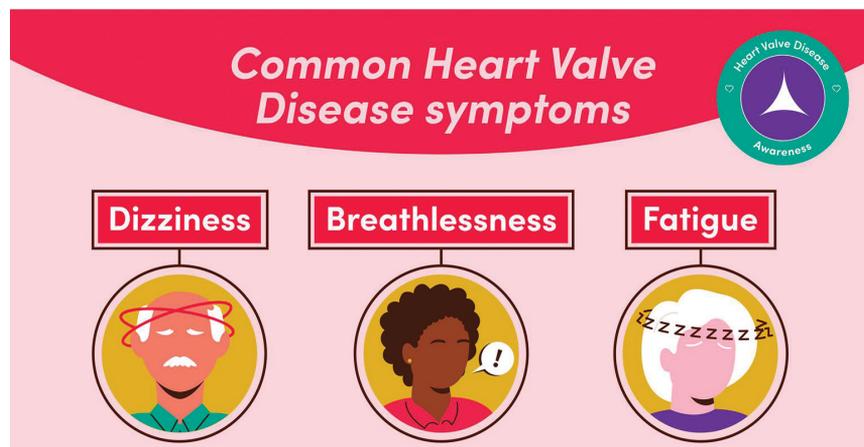
Dr E. Mertens

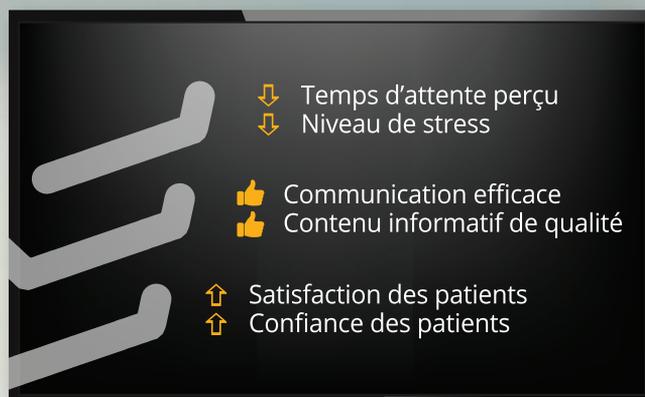
Photos: Paul Fougner (CHL).

Références:

1. Circulation. 2024;150:e183-e196.
2. Eur Heart J 2016;37(47):3515-3522.

«La seule voie réaliste est l'échographie portable de dépistage en médecine générale afin d'identifier les patients devant être référés au cardiologue.»





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

Contenu éditorial exclusif et fiable
Personnalisé pour votre cabinet

Bientôt 130
professionnels
de la santé
équipés

Wasabee
Health Solution



dsb.lu/wasabee



Rubrique sous la responsabilité
du Dr Manon Gantenbein, PhD,
Responsable du Clinical and
Epidemiological Investigation
Center du LIH



Une réflexion sur CoVaLux 2024: Un lien entre la science et la préparation d'un monde post-pandémique

En novembre 2024, la Maison du Savoir de Belval s'est transformée en un lieu de découverte scientifique et de dialogue où chercheurs, décideurs politiques et journalistes se sont réunis à l'occasion de l'événement CoVaLux: Du COVID-19 au COVID long et à la préparation à la pandémie. Cet événement historique, organisé par Research Luxembourg, a rassemblé quelques-uns des plus brillants experts du pays, ainsi que plusieurs autres venus de toute l'Europe, pour réfléchir aux leçons tirées de la pandémie de COVID-19 et à la manière de les adapter à l'avenir.

Zoom sur la recherche: Le programme CoVaLux

Le programme de recherche CoVaLux, une initiative soutenue par le gouvernement qui a permis de réaliser des progrès considérables dans la compréhension des effets à long terme du COVID-19 et dans l'amélioration de la préparation à la pandémie, était au cœur de l'événement. Pendant deux jours, des orateurs de l'Université du Luxembourg, du Luxembourg Institute of Health (LIH) et d'autres institutions européennes ont présenté des résultats originaux, couvrant des sujets allant de la modélisation épidémique au Long COVID, en passant par les avancées en matière d'efficacité des vaccins. Un thème récurrent a été l'ombre per-

sistante du Long COVID, décrit par le Dr Guy Fagherazzi, directeur du *Department of Precision Health* au LIH, comme une «pandémie à l'intérieur de la pandémie». Il a précisé: «Le Long COVID touche des millions de personnes dans le monde, avec des symptômes qui exigent des soins personnalisés et des interventions ciblées. Avec CoVaLux, nous ne nous contentons pas de découvrir les mécanismes à l'origine de cette maladie, mais nous mettons également au point les outils nécessaires pour traiter les patients.»

Long COVID: L'épidémie invisible

Les discussions ont porté sur les complexités du COVID long, de ses critères

de diagnostic peu clairs à sa prévalence mondiale stupéfiante, estimée à 400 millions de cas dans le monde. Les conséquences économiques ont également été soulignées, avec des coûts globaux dépassant les 1.000 milliards de dollars par an et des impacts significatifs sur les marchés du travail, tels qu'une réduction de 0,3 à 0,5 % dans l'UE.

Jérôme Larché, du Centre Long COVID de Castelnau-le-Lez, en France, a montré que le Long COVID présente trois schémas distincts, soulignant ainsi la nécessité d'approches thérapeutiques personnalisées. La recherche a mis en évidence le fait que les symptômes - allant d'une fatigue légère à des problèmes neurologiques ou cardiovasculaires graves - exi-

gent des soins adaptés pour répondre aux besoins divers des patients.

Les contributions du Luxembourg à la découverte des mécanismes biologiques du Long COVID ont également été soulignées, notamment la recherche sur le système immunitaire et le système nerveux. Des études ont identifié des facteurs tels que l'inflammation post-aiguë et la dysbiose microbienne comme des coupables potentiels, ouvrant la voie à des approches diagnostiques et thérapeutiques innovantes.

Santé mentale: Une dimension négligée

L'une des révélations les plus bouleversantes a été l'impact profond du Long COVID sur la santé mentale. Les chercheurs ont présenté des données établissant un lien entre la maladie et l'augmentation des taux d'anxiété, de dépression et de troubles du sommeil. Ces résultats ont mis en évidence le besoin critique d'un soutien à la santé mentale en tant que partie intégrante de la gestion du Long COVID, plaidant en faveur d'une approche holistique des soins qui s'intéresse à la fois au bien-être physique et psychologique.

Leçons pour l'avenir

Si l'événement s'est concentré sur l'impact du COVID-19, la question de la préparation des systèmes de santé pu-

bliques à l'avenir a également été abordée. Des experts comme le professeur Markus Ollert, chef du département des maladies infectieuses et immunitaires au LIH, ont souligné l'importance d'une solide préparation à la pandémie, y compris des réseaux de recherche clinique évolutifs et des outils de collecte de données normalisés pour garantir une collecte rapide de données probantes. L'utilisation innovante par le Luxembourg d'outils de santé numériques et d'intégration de données pendant la pandémie a été présentée comme un modèle pour d'autres pays.

Parmi les stratégies clés discutées, citons la mise en place d'un réseau de recherche «toujours chaud» pour maintenir un niveau de préparation aux agents pathogènes émergents et l'exploitation de la surveillance des eaux usées pour détecter les épidémies potentielles. L'appel à la normalisation des données au niveau mondial a également trouvé un écho important, car les systèmes fragmentés constituent un obstacle à une coordination internationale efficace.

Un effort mondial

Le succès de CoVaLux est un témoignage exceptionnel de la puissance de la collaboration interdisciplinaire. De l'immunologie et de l'épidémiologie à la santé numérique et à la psychologie, les réalisations du programme sont le fruit de partenariats entre des institu-

tions de recherche nationales et des entités cliniques. L'événement a célébré ces collaborations tout en soulignant la nécessité de poursuivre la coopération transfrontalière pour relever des défis tels que l'hésitation à l'égard des vaccins et l'évolution des variantes virales.

Une vision de résilience

Lorsque le rideau s'est refermé sur CoVaLux 2024, les participants sont repartis avec un sentiment renouvelé de détermination. L'événement a mis en évidence la nécessité de faire le lien entre les expériences passées et les stratégies prospectives afin de construire un monde mieux équipé pour faire face aux crises sanitaires. Qu'il s'agisse de relever les défis actuels du Long COVID ou de favoriser une culture de la préparation, les discussions qui ont eu lieu à Belval ont ouvert la voie à la résilience. Le professeur Paul Wilmes, chef du groupe Systems Ecology de l'Université du Luxembourg, a saisi l'essence de l'événement en déclarant dans son discours de clôture: «*Au sein de CoVaLux, nous jetons les bases scientifiques d'un avenir plus sain et mieux préparé. Cet événement témoigne de la puissance de la recherche collaborative.*»

Alors que le monde continue de se redresser et de s'adapter, les contributions du Luxembourg nous rappellent ce qu'il est possible de faire lorsque la science, la politique et la sensibilisation convergent ■



VERTEX
SCIENTIFIC
INNOVATION
to create
transformative medicines.
to treat people with
serious diseases.
vrtx.com



SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

INVITATION DES GUIDELINES À LA PRATIQUE 12^{ème} édition

Samedi 8 février 2025
Cercle Cité, Luxembourg-Ville
(entrée 3 rue Genistre)
Accueil à 8h30

Maladies artérielles périphériques et maladies aortiques,
Prof S. Kownator
Syndrome coronarien chronique, Dr B. Pereira
Fibrillation auriculaire, Dr P. Leitz
Hypertension, Dr J. Huart

Inscription

Par email à l'adresse secretariat@slcardio.lu
ou par téléphone au 621 19 16 92
pour le 5 février au plus tard
Merci de mentionner votre présence au lunch

Avec le soutien de



En collaboration avec



PORTRAIT

INCCI Passage de relais au c

Le 7 octobre 2024, l'amphithéâtre du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) a été le théâtre d'un symposium majeur en chirurgie cardiaque, intitulé «*Modern surgery in a changing medical world*». Cet événement marquait une étape cruciale: vingt-trois années s'étaient écoulées depuis l'ouverture de l'Institut National de Chirurgie Cardiaque et de Cardiologie Interventionnelle (INCCI). C'était l'occasion idéale pour dresser un bilan des réalisations passées et envisager les avancées futures, avec l'avis étayé de deux figures emblématiques de la chirurgie cardiaque, aux parcours complémentaires, le Dr A. Charpentier et le Pr Dr S. Cebotari.

Un pilier de l'INCCI: Dr A. Charpentier



Âgé de 67 ans et Luxembourgeois d'origine française, le Dr A. Charpentier est diplômé de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg. Spécialisé en chirurgie vasculaire et cardiaque, il a été formé sous la direction des Pr R. Kieny, B. Eisenmann de l'Hôpital Universitaire de Strasbourg, et T. David du Toronto General Hospital. Arrivé à l'INCCI en juin 2001, il souligne le rôle central de l'institut dans le pay-

Cœur de la chirurgie cardiaque

Domaines d'expertise

- **Chirurgie cardiaque endoscopique mini-invasive:** Techniques de pointe réduisant les traumatismes opératoires et favorisant une récupération plus rapide des patients.
- **Chirurgie valvulaire reconstructive.**
- Prise en charge des embolies pulmonaires aiguës et chroniques.

Sur le plan non chirurgical

- Suivi continu des patients et développement constant de la qualité des services de chirurgie cardiaque.

sage de la chirurgie cardiaque, ayant réalisé «environ 150 interventions de chirurgie cardiaque à cœur ouvert», renforçant ainsi sa réputation d'excellence.

Pr Dr S. Cebotari: Successeur au parcours international



Le Pr Dr S. Cebotari, allemand d'origine moldave, représente la relève avec un parcours international remarquable. Diplômé de l'Université de Médecine et de Pharmacie N. Testemitanu de Chisinau, il s'est spécialisé en chirurgie générale à l'Hôpital Universitaire de Chisinau sous la direction du Pr V. Hotineanu. Boursier de la Société européenne de chirurgie cardiothoracique (EACTS) dans le cadre d'un programme d'échange Est-Ouest supervisé par le Pr H. Borst, il a affiné sa spécialisation en chirurgie cardiaque à la Faculté de Médecine de Hanovre, en Allemagne, sous la direction du Pr A. Haverich.

Avec 23 ans d'expérience, dont 13 en tant que médecin titulaire, chef de service et directeur adjoint de la clinique de chirurgie cardiaque, thoracique, transplantation et vasculaire à la Faculté de Médecine de Hanovre, le Pr Dr S. Cebotari apporte une expertise pointue à l'INCCI depuis mai 2022.

Un institut en pleine évolution

Depuis 2001, l'INCCI a connu une croissance constante de ses activités et de ses infrastructures. La mise en place de Heart teams multidisciplinaires en est un exemple marquant, comme le souligne le Dr A. Charpentier.

Selon lui, l'une des clés du développement de l'INCCI a été «l'ouverture aux spécialités connexes» et «l'évaluation rigoureuse (benchmarking)».

Regardant l'INCCI tourné vers l'avenir, le Pr Dr S. Cebotari, qui a rejoint l'Institut en 2022, reconnaît d'emblée «un établissement très moderne, bien équipé, avec des médecins et des infirmiers très compétents et motivés.»

Il observe un passage de relais générationnel: «les collègues plus âgés qui travaillent depuis longtemps ont créé une qualité d'assistance chirurgicale et cardiologique de très haut niveau qui doit être maintenue», tandis que les «jeunes collègues venus de centres européens modernes ont apporté de nouvelles connaissances» et de nouvelles méthodes. Les conditions sont donc «très

Domaines d'expertise

- **Chirurgie coronaire conventionnelle:** Approches entièrement artérielles et multimammaires sous circulation extracorporelle (CEC) avec un contrôle peropératoire rigoureux.
- **Chirurgie valvulaire reconstructive:** Interventions mitrales et aortiques.
- **Chirurgie de la crosse aortique et de la bifurcation carotidienne.**

Sur le plan non chirurgical

- Évaluation du risque opératoire et amélioration continue de la qualité et de la sécurité des patients.
- Gouvernance hospitalière et développement international de la chirurgie cardiaque, notamment en Mongolie, au Kosovo, à Maurice, au Laos et au Vietnam.

favorables» pour le développement futur de l'Institut.

Imaginer l'avenir: entre diversité et rayonnement européen

Le Dr A. Charpentier aspire à une institution valorisant sa diversité, intégrée dans un réseau européen, et bénéficiant d'une «autonomie décisionnelle, d'une unicité et d'une responsabilisation nationale».

Il envisage des équipements nationaux optimisés, avec un numéro d'appel national et une gestion améliorée de l'offre en soins invasifs cardiaques, pour un suivi patient renforcé.

Le Pr Dr S. Cebotari résume la stratégie de développement en quatre pi-

liers: «Qualité, Originalité, Persévérance, Attractivité». Il prévoit une coopération intra-institutionnelle renforcée, avec «des conférences interdisciplinaires, un processus décisionnel conjoint entre les chirurgiens cardiaques, les cardioanesthésistes, les cardiologues interventionnels et les rythmologues», ainsi que des échanges constants avec le personnel soignant.

Cette synergie s'étendra au niveau national, par la formation d'équipes spécialisées et des partenariats interhospitaliers, et au niveau international, avec des «centres internationaux hautement spécialisés», la participation à des études multicentriques et le soutien au développement de centres spécialisés dans les pays en voie de développement, comme la Mongolie.

Un futur à bâtir ensemble

Ce symposium, véritable bilan des deux dernières décennies, a mis en lumière un Institut dynamique, conscient de ses forces et des défis à venir.

Entre l'expérience solide du Dr A. Charpentier et l'élan innovant du Pr Dr S. Cebotari, l'INCCI semble destiné à consolider sa place sur la scène médicale européenne.

Son leitmotiv pourrait vraisemblablement être résumé ainsi: améliorer sans cesse la qualité, l'accessibilité et l'excellence des soins en chirurgie cardiaque, pour mieux servir les patients luxembourgeois et au-delà. ■

Lorsque l'INCCI a fêté ses 15 ans

Depuis 2008, Semper Luxembourg accompagne les petites et grandes évolutions de la médecine au Luxembourg. En janvier 2017, nous participions donc à la cérémonie organisée pour fêter le 15^e anniversaire de fonctionnement de l'INCCI.

À cette occasion, l'INCCI inaugurerait aussi la salle hybride, avec un credo aujourd'hui devenu une référence dans la prise en charge multidisciplinaire: le Heart team, couronnant l'émergence de spécialistes de l'urgence cardiaque, les uns avec une formation initiale

médicale, les autres avec une formation initiale chirurgicale, unis au sein d'un Heart team et guidés par le meilleur choix pour le patient.

C'était donc à cet égard déjà une transition hautement symbolique et

riche de sens que la relève assurée en 2016 par Arnaud Charpentier dans les fonctions menées avec tant de brio par Jean Beissel. Ces clichés et ce coup d'œil dans le rétro leur sont dédiés.





Cher docteur,

Bristol Myers Squibb a le plaisir de vous annoncer le **remboursement de CAMZYOS[®] (mavacamten) pour le traitement de deuxième intention de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) symptomatique (stade II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) chez les patients adultes.**^{1,3}

CAMZYOS[®] est le premier et **seul inhibiteur de la myosine cardiaque** et cible la pathophysiologie sous-jacente de la CMH obstructive.²

CAMZYOS[®] est intégralement remboursé au Luxembourg depuis le 1^{er} décembre 2024.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un **médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de cardiomyopathie.**^{1,3}

Le patient pourra bénéficier de **CAMZYOS[®]** lorsqu'un traitement de fond optimisé par bêta-bloquants ou antagonistes du calcium ou disopyramide est inefficace ou mal toléré.³

Veuillez trouver ci-dessous quelques directives pratiques pour le démarrage d'un traitement avec **CAMZYOS[®].**^{1,3}

Avant l'instauration du traitement :^{1,3}

- **La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)** du patient, évaluée par échographie, doit être **supérieure ou égale à 55%**.
- Les femmes en âge de procréer doivent présenter un **test de grossesse négatif**.
- Le **phénotype du cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)** du bénéficiaire devrait être déterminé par **génotypage** afin d'identifier la dose de **CAMZYOS[®]** appropriée.

CAMZYOS[®] ne peut être délivré que par la pharmacie de l'hôpital.³

Le nombre de conditionnements pris en charge tient compte de la dose maximale de 15 mg/jour de mavacamten conformément à la posologie indiquée dans le RCP de ce médicament. Le prescripteur précisera sur l'ordonnance que le patient et le diagnostic répondent aux critères statutaires de prise en charge du traitement. Les éléments de preuve confirmant que le patient se trouvait dans la situation déclarée au moment de la demande de prise en charge sont conservés dans le dossier médical du patient.³

Pour plus d'informations sur la CMH et l'utilisation pratique de **CAMZYOS[®]** dans la CMHo, nous vous invitons à contacter votre Therapeutic Area Specialist de Bristol Myers Squibb :

Nathalie Cloot

Therapeutic Area Specialist CardioVascular Bristol Myers Squibb

nathalie.cloot@bms.com

+32 476 72 07 58

Cordialement,

Michel Leenders
Business Unit Director Innovative Medicines

Tom Van Lee
Disease Area Head Innovative Medicines

1. RCP CAMZYOS[®] (mavacamten): consultez toujours le dernier Résumé des Caractéristiques du Produit via ce lien <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/camzyos>.

2. Olivetto I. et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2020, 396, 759-769.

3. Liste positive des médicaments pris en charge par l'assurance maladie au Luxembourg (décembre 2024).

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** CAMZYOS 2,5 mg gélules CAMZYOS 5 mg gélules CAMZYOS 10 mg gélules CAMZYOS 15 mg gélules **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** CAMZYOS 2,5 mg gélules Chaque gélule contient 2,5 mg de mavacantem. CAMZYOS 5 mg gélules Chaque gélule contient 5 mg de mavacantem. CAMZYOS 10 mg gélules Chaque gélule contient 10 mg de mavacantem. CAMZYOS 15 mg gélules Chaque gélule contient 15 mg de mavacantem. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule CAMZYOS 2,5 mg gélules. Tête opaque de couleur violet clair avec la mention « 2,5 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur. CAMZYOS 5 mg gélules. Tête opaque de couleur jaune avec la mention « 5 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur. CAMZYOS 10 mg gélules. Tête opaque de couleur rose avec la mention « 10 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur. CAMZYOS 15 mg gélules. Tête opaque de couleur grise avec la mention « 15 mg » imprimée en noir et corps opaque de couleur blanche avec la mention « Mava » imprimée en noir, toutes deux dans le sens radial. Gélule d'environ 18,0 mm de longueur. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** CAMZYOS est indiqué chez les patients adultes pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO) symptomatique (stage II-III de la classification NYHA, New York Heart Association) (voir rubrique 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de cardiomyopathie. Avant l'instauration du traitement, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) du patient doit faire l'objet d'une évaluation par échocardiographie (voir rubrique 4.4). Si la FEVG est < 55 %, le traitement ne doit pas être instauré. Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif (voir rubriques 4.4 et 4.6). Le phénotype du cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) des patients devrait être déterminé par génotypage afin d'identifier la dose de mavacantem appropriée. Les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 peuvent être confrontés à une exposition accrue au mavacantem (jusqu'à 3 fois plus), ce qui peut augmenter le risque de dysfonctionnement systolique comparé aux métaboliseurs normaux (voir rubriques 4.4 et 5.2). En cas d'instauration du traitement avant la détermination du phénotype du CYP2C19, les patients doivent suivre les instructions posologiques des métaboliseurs lents (voir figure 1 et tableau 1) jusqu'à la détermination du phénotype du CYP2C19. **Posologie** L'intervalle de dose est compris entre 2,5 mg et 15 mg (soit 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg). **Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19** La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 5 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient de la chambre de chasse ventriculaire gauche (CCVG), avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 1). **Phénotypes métaboliseurs intermédiaires, normaux, rapides et ultrarapides du CYP2C19** La posologie initiale recommandée est de 5 mg par voie orale une fois par jour. La dose maximale est de 15 mg une fois par jour. Il convient d'évaluer la réponse clinique précoce chez le patient par le gradient CCVG avec manœuvre de Valsalva, 4 et 8 semaines après l'instauration du traitement (voir figure 2). Une fois la dose de maintenance individualisée atteinte, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation toutes les 12 semaines (voir figure 3). Si, lors d'une visite, le patient présente une FEVG < 50 %, le traitement devra être interrompu pendant 4 semaines et jusqu'à ce que la FEVG revienne à une valeur ≥ 50 % (voir figure 4). Chez les patients présentant une affection intercurrente telle qu'une infection grave ou une arythmie (y compris une fibrillation atriale ou une autre tachyarrhythmie non contrôlée) susceptible d'altérer la fonction systolique, il est recommandé d'effectuer une évaluation de la FEVG, par ailleurs, les augmentations de dose ne sont pas recommandées tant que l'affection intercurrente n'est pas résolue (voir rubrique 4.4). Il faut envisager d'arrêter le traitement chez les patients qui n'ont montré aucune réponse (par ex. aucune amélioration des symptômes, de la qualité de vie, de la capacité à faire de l'exercice physique ou du gradient CCVG) après 46 mois à la dose maximale tolérée.

Figure 1 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur lent du CYP2C19

* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est < 50 % ; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est ≥ 50 % (voir figure 4). CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

Figure 2 : Instauration du traitement pour le phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19

* Interrompre le traitement si, lors d'une visite clinique, la FEVG est < 50 % ; reprendre le traitement après 4 semaines si la FEVG est ≥ 50 % (voir figure 4). CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

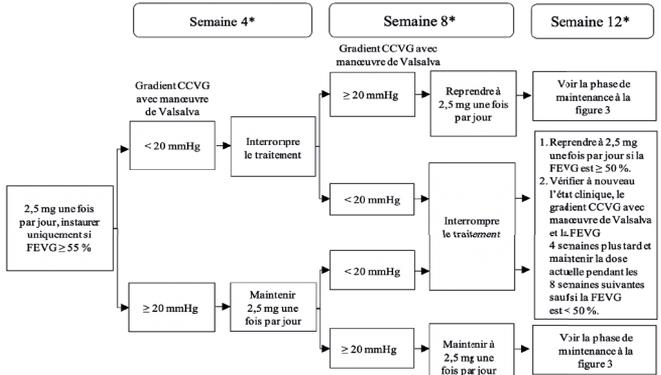


Figure 3 : Phase de maintenance
CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

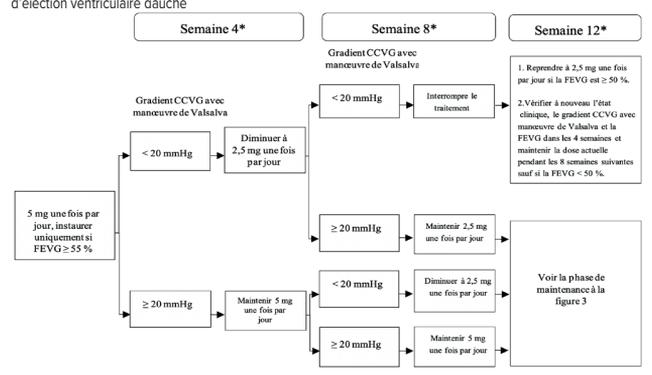
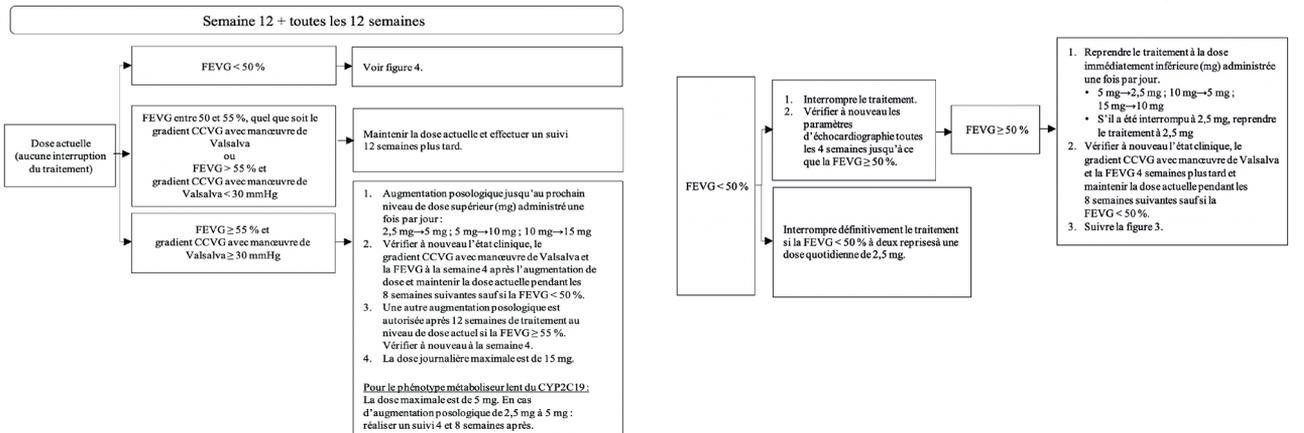


Figure 4 : Interruption du traitement lors d'une visite clinique si la FEVG < 50 %

CCVG = chambre de chasse ventriculaire gauche ; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche



Modification de la posologie avec des médicaments concomitants Suivre les étapes indiquées dans le tableau 1 pour le traitement concomitant par inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C19 ou du CYP3A4 (voir également rubrique 4.5). **Tableau 1 : Modification de la posologie du mavacantem en fonction des traitements concomitants** **Traitement concomitant : Phénotype métaboliseur lent du CYP2C19-Phénotype métaboliseur intermédiaire, normal, rapide et ultrarapide du CYP2C19** **Inhibiteurs** Utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 : Contreindiqué (voir rubrique 4.3). Contreindiqué (voir rubrique 4.3). Inhibiteur puissant du CYP2C19 : Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5). Si le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé : Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg, ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5). - Instaurer le mavacantem à une dose de 2,5 mg. Réduire la dose de 15 mg à 5 mg, de 10 mg à 2,5 mg et de 5 mg à 2,5 mg, ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5). Inhibiteur puissant du CYP3A4 : Contreindiqué (voir rubrique 4.3). - Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5). Inhibiteur modéré du CYP2C19 : Aucun ajustement posologique. Si le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé : Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5). - Aucun ajustement de la dose initiale de 5 mg n'est nécessaire. Réduire la dose d'un niveau de dose ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5). Inhibiteur modéré ou faible du CYP3A4 : Aucun ajustement de la dose initiale de 2,5 mg n'est nécessaire. Si le patient reçoit une dose de 5 mg de mavacantem, réduire sa dose à 2,5 mg (voir rubrique 4.5). - Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5). Inducteurs Interruption ou réduction de la dose d'un inducteur puissant du CYP2C19 et d'un inducteur puissant du CYP3A4 : Réduire la dose de 5 mg à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5). - Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5). Inducteurs Interruption ou réduction de la dose d'un inducteur modéré ou faible du CYP3A4 : Réduire la dose de mavacantem à 2,5 mg ou interrompre le traitement s'il est à 2,5 mg (voir rubrique 4.5). - Aucun ajustement posologique (voir rubrique 4.5). * Inclut les patients dont le phénotype du CYP2C19 n'a pas encore été déterminé. **Doses oubliées ou retardées** Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que possible et la prochaine dose programmée doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Ne pas prendre deux doses le même jour. **Populations particulières Personnes âgées** Aucun ajustement posologique de la dose standard et du calendrier de titration n'est requis pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique de la dose standard et du calendrier de titration n'est requis pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFG estimé] de 60-89 mL/min/1,73 m²) à modérée (DFG estimé de 30-59 mL/min/1,73 m²). Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG estimé < 30 mL/min/1,73 m²), le mavacantem n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** La posologie initiale du mavacantem doit être de 2,5 mg chez tous les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), puisqu'il est probable que l'exposition au mavacantem soit augmentée (voir rubrique 5.2). Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), le mavacantem n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du mavacantem chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Le mavacantem ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de potentiels problèmes de sécurité. **Mode d'administration** Voie orale. Le traitement doit être pris une fois par jour, au cours ou entre les repas, à la même heure environ chaque jour. La gélule doit être avalée en entier avec de l'eau. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6). **Traitement concomitant** par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 chez les patients présentant un phénotype métaboliseur lent du CYP2C19 ou un phénotype non déterminé du CYP2C19 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5). **Traitement concomitant** par un inhibiteur puissant du CYP2C19 en association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir rubrique 4.5). **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le mavacantem sont les étourdissements (17 %), la dyspnée (12 %), le dysfonctionnement systolique (5 %) et la syncope (5 %). **Tableau des effets indésirables** Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenant chez les patients traités par mavacantem dans deux études de phase III. Au total, 179 patients ont reçu une dose journalière de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de mavacantem. La durée médiane de traitement pour les patients recevant le mavacantem a été de 30,1 semaines (durée : de 1,6 à 40,3 semaines). Les effets indésirables inclus dans le tableau 3 sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la base de données MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence et de gravité. En outre, la catégorie correspondante en matière de fréquence pour chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10) ; fréquent ($\geq 1/1000$, < 1/100) ; peu fréquent ($\geq 1/10000$, < 1/1000) ; rare ($\geq 1/100000$, < 1/10000) ; très rare (< 1/10000). **Tableau 3 : Effets indésirables Classe de systèmes d'organes : Effet indésirable – Fréquence Affections du système nerveux** : Etourdissement - Très fréquent, Syncope – Fréquent **Affections cardiaques** : Dysfonctionnement systolique* – Fréquent **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Dyspnée - Très fréquent * Défini par une FEVG < 50 % avec ou sans symptômes. **Description des effets indésirables sélectionnés** **Dysfonctionnement systolique** Dans les études cliniques de phase III, 5 % (9/179) des patients du groupe mavacantem ont enregistré des diminutions réversibles de la FEVG < 50 % (médiane 45 % ; de 35 à 49 %) pendant le traitement. Chez 56 % (5/9) de ces patients, les diminutions ont été observées sans autres manifestations cliniques. La FEVG a été rétablie chez tous les patients traités par mavacantem après l'interruption du mavacantem, et ils sont parvenus au terme de l'étude en poursuivant le traitement (voir rubrique 4.4). **Dyspnée** Dans les études cliniques de phase III, une dyspnée a été rapportée chez 12,3 % des patients traités par mavacantem versus 8,7 % des patients sous placebo. Dans l'étude EXPLORERHCM, la plupart des événements de dyspnée (67 %) ont été rapportés après l'arrêt du mavacantem, avec un délai médian d'apparition de 2 semaines (de 0,1 à 4,9) après la dernière dose. **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 – voir Annexe V. **7. TITULAIRE DE LAutorisation de mise sur le marché** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlande **8. NUMÉRO(S) D'Autorisation de mise sur le marché** DE/23/1716/001 012 **9. DATE DE PREMIÈRE autorisation/DE RENOUVELLEMENT DE LAutorisation** Date de première autorisation : 26 Juin 2023 **10. DATE DE MISE à JOUR DU TEXTE** 27 Juin 2024 **11. DELIVRANCE** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Rétrospective

2024

Revivez les temps forts de l'année écoulée

Un début d'année est traditionnellement marqué par un regard sur le passé et la prise de bonnes résolutions pour l'avenir. Pour ne pas déroger à cette philosophie, Semper Luxembourg a sélectionné pour vous les avancées diagnostiques et thérapeutiques qui ont fait la une de l'actualité médicale en 2024. Pas moins d'une douzaine de congrès, conférences et autres réunions ont été analysés pour, en fin de compte, établir un sommaire qui, nous l'espérons, répondra à vos attentes. À tout seigneur, tout honneur : le dossier ne pouvait s'ouvrir que par la présentation du prix Nobel de Médecine 2024, exceptionnel par la portée des recherches récompensées. Pour les bonnes résolutions de 2025, nous voulons perpétuer l'image d'une revue médicale de haut niveau, vous apportant les dernières évolutions, recommandations, changements de paradigmes dans votre spécialité, mais aussi les actualités socioprofessionnelles liées à votre pratique en donnant la parole ou la plume à tous les acteurs de la santé au Grand-Duché de Luxembourg.

- **Prix Nobel de Médecine 2024**
Du ver nématode aux micro-ARNs...
- **Cardiologie**
 - Hypertension artérielle: le traitement agit s'il est pris, peu importe le moment
 - Un ARN interférent révolutionne le traitement de l'amylose à transthyréline
 - Un analogue GLP-1 dans l'insuffisance cardiaque
- **Pneumologie**
 - Hypertension pulmonaire: la lumière au bout du tunnel
 - Traitement de l'asthme: des molécules per os ou injectables à longue durée d'action
 - Trois anti-cytokines changent le traitement de la BPCO
- **Vaccinologie**
 - Deux avancées thérapeutiques majeures: un anticorps et trois vaccins contre le virus respiratoire syncytial
 - Les infections respiratoires à RSV au Grand-Duché de Luxembourg
- **Infectiologie/sida**
 - Une remontée inquiétante des nouveaux cas de VIH/sida et infections sexuellement transmissibles
 - Prévention des infections sexuellement transmissibles: la doxyPEP dans tous ses états
 - Traitement du VIH/sida: des molécules à longue durée d'action pour améliorer l'adhérence
- **Oncologie**
 - Cancer du sein: la révolution des ADC (Antibody-Drugs Conjugate)
 - Carcinomes urothéliaux : des résultats spectaculaires sous immunothérapie avec EFV
 - Cancer du côlon: une survie sans maladie de 100% à 3 ans
 - Cancer de l'ovaire/endomètre: des résultats prometteurs avec un ADC
- **Intelligence artificielle**
 - Interprétations d'échocardiographies
 - Interprétations de radiographies pulmonaires
 - Gonarthrose: un modèle prédictif vous signale quand il faudra opérer

Du ver nématode aux micro-ARNs...



Le prix Nobel de médecine a été attribué le 7 octobre à deux biologistes moléculaires, les Américains Victor Ambros (*University of Massachusetts, États-Unis*) et Gary Ruvkun (*Harvard Medical School, États-Unis*) pour leurs recherches sur les micro-ARN (miARNs) et leur rôle dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes.

Que sont ces micro-ARNs ?

Les miARNs sont de courtes séquences nucléotidiques qui contrôlent l'expression génique au niveau post-transcriptionnel en s'appariant avec des ARN messagers cibles dont ils sont complémentaires. Cette hybridation réprime la traduction de la protéine correspondante ou clive l'ARNm cible selon le degré de complémentarité.

Ces miARNs sont impliqués dans des processus cellulaires majeurs tels que le développement, la différenciation, la prolifération cellulaire, l'apoptose ou le métabolisme. Un seul miARN peut réguler l'expression de nombreux gènes différents et, inversement, un seul gène peut être régulé par plusieurs miARNs. Un dérèglement de ce mécanisme peut mener à un cancer, un diabète, une maladie d'Alzheimer, une maladie auto-immune, etc.

Vingt ans de recherche

Tout a commencé avec l'étude d'un ver nématode, *Caenorhabditis elegans*, d'un millimètre de long, incluant une panoplie de cellules propres à des organismes plus évolués. La première dé-

couverte fut celle d'un gène mutant qui produit un ARN court de 22 nucléotides destiné à réguler négativement un autre gène du fait de la ressemblance des séquences, expliquant ainsi la différenciation cellulaire par un mélange d'informations tantôt utilisées, tantôt non utilisées selon une programmation prédéfinie. Il restait alors à montrer que ce qui était vrai pour un ver l'était aussi pour l'homme, ce qui fut réalisé dans les années 2000.

Les exemples de l'endométriose et des cancers

Un exemple concret est la recherche dans la salive de 109 miARNs caractéristiques de l'endométriose¹ permettant de poser le diagnostic avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 95%.

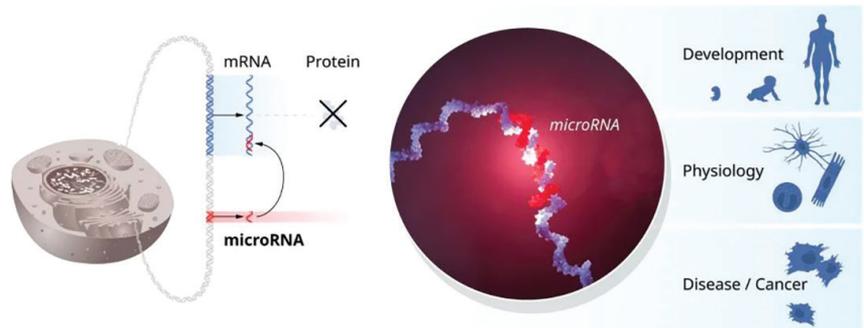
Jusqu'à présent, il n'existait pas de technique de dépistage pour les femmes à risque ou en population générale. Seuls des symptômes évocateurs amènent à proposer un examen clinique, une échographie ou une IRM couplés à une biopsie. Le diagnostic est en général posé avec un retard de plusieurs années. Un problème qui devrait être résolu par un simple échantillon de salive. Dans le cancer du sein, l'expression du miRNA-125b circulant a été associée à une chimiorésistance. Dans le carcinome hépatocellulaire, plusieurs études suggèrent que l'expression tumorale de certains miARNs pourrait être associée à un pronostic plus sévère après résection de la tumeur. Dans le cancer colorectal, le pronostic est plus sévère chez les patients qui surexpriment le miRNA-21-5p9.

Vers une visualisation de l'expression des gènes...

À court terme, il faut s'attendre à une véritable révolution médicale. Aujourd'hui, près de 50.000 miARNs ont été découverts dans des centaines d'espèces. Chez l'homme, des mutations sur les gènes de miARNs ont été identifiées, ouvrant toute grande la voie de la recherche d'innovations thérapeutiques dans les cancers, les maladies cardiovasculaires, métaboliques, neurodégénératives, etc. ■

Référence:

1. Bendifallah S, et al. *NEJM Evid*, 2023;2(7). DOI : 10.1056/EVIDoa2200282



Un ARN interférent révolutionne le traitement de l'amylose à transthyrétine

Un ARN interférent, le vutrisiran, peut devenir un nouveau standard de soins dans l'amylose cardiaque à transthyrétine (TTR) au terme de l'étude HELIOS-B présentée à l'ESC¹ et simultanément publiée dans le NEJM².

Le vutrisiran (VTR) bloque la synthèse hépatique de TTR et limite les dépôts amyloïdes. À la dose de 25 mg SC 1x/3 mois jusqu'à 36 mois, le VTR rencontre le critère primaire (HR = 0,72,

$p = 0,01$), un composite de la mortalité de toutes causes et récidives d'événements cardiovasculaires (hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou une consultation en urgence pour IC), avec un risque relatif réduit de 28%.

Le risque de mortalité de toutes causes est réduit de 35% à 42 mois avec une amélioration du test de marche en 6 minutes ($p < 0,001$) et du score de qualité de vie. La classe NYHA est stable ou améliorée sous VTR.

Le risque de mortalité de toutes causes est réduit de 35% à 42 mois avec une amélioration du test de marche en 6 minutes et du score de qualité de vie.

Le bénéfice s'observe notamment pour l'âge (< 75 ans ou ≥ 75 ans) et le taux de NT-proBNP (≤ 200 ou > 200 pg/mL). Sur le plan de la sécurité, les taux d'effets secondaires ne diffèrent pas entre les 2 groupes. ■



Références:

1. Fontana M, et al. ESC 2024. <https://esc365.escardio.org/presentation/290203?resource=video>
2. Fontana M, et al. N. Engl J Med. 2024 Aug 30. doi : 10.1056/NEJMoa2409134

Un analogue de GLP-1 dans l'insuffisance cardiaque

Les analogues de GLP-1 ont fait la une de l'actualité en 2024 pour leur effet hypoglycémiant associé à une perte de poids corporel. Aujourd'hui, ils sont évalués dans d'autres indications, dont l'insuffisance cardiaque^{1,2}...

Dans l'étude FLOW¹, les patients ont une insuffisance cardiaque, 47,9% avec une FEVG préservée, 18,1% avec une FEVG réduite. L'âge moyen des patients est de 68 ans, l'HbA1c est à 7,9% et le eGFR est de 45 mL/min/1,73 m².

Avec un suivi médian de 3,4 ans, le sémaglutide 1 mg 1x/semaine SC diminue le risque d'événements liés à l'IC incluant les décès de causes cardiovasculaires (12,6% vs 16,5%, HR = 0,73, $p = 0,0005$).

Le bénéfice s'observe dans tous les sous-groupes considérés (BMI, taux de eGFR, traitement par RAM ou iSGLT2, etc.) et est indépendant de la VEGF, d'un historique de ASCVD ou de la classe NYHA. Les effets secondaires sont comparables entre les 2 groupes. ■

Références:

1. Pratley RE. ESC, 2024. <https://esc365.escardio.org/presentation/290214?query=Flow%20trial>
2. Pratley RE, et al. J Am Coll Cardiol 2024 Aug 23;50735-1097(24)08116-6. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.004.



Hypertension artérielle

Le traitement agit s'il est pris, peu importe le moment

Quel est le meilleur moment pour prendre un médicament antihypertenseur? La question est importante par son impact en termes de prévention cardiovasculaire. Deux études et une méta-analyse répondent à la question.

«Nous devons conseiller à nos patients de prendre leur médicament au moment qu'ils préfèrent et où ils sont le moins susceptibles de l'oublier.»
PR GARRISON

L'étude¹ BedMed a inclus des patients (âge médian: 67 ans) de médecine générale, randomisés pour prendre leur traitement le soir ou le matin. Le critère primaire (événements cardiovasculaires majeurs) est rencontré chez 9,7% des patients du soir versus 10,3% des patients du matin (HR = 0,96, p = 0,70).

Aucune différence n'est constatée sur le critère de sécurité (événements liés à une hypotension orthostatique, à la vision ou cognitifs).

L'étude¹ BedMed-FRAIL a inclus des patients (âge médian: 88 ans) institutionnalisés. Le critère primaire (MACE) est rencontré chez 40,6% des patients du

soir vs 41,9% des patients du matin (HR = 0,88, p = 0,28).

Pour le critère de sécurité, les données (hospitalisations de toutes causes non planifiées et visites aux urgences) sont plus en faveur d'une prise au coucher (HR = 0,74, p = 0,02).

Une méta-analyse² de 5 études (46 606 patients) ne retrouve pas de différence pour les événements cardiovasculaires ou la mortalité de toutes causes entre une prise le soir ou le matin.

Le concept de chronothérapie est mis à mal

Pour le Pr Garrison (Canada), «nous devons conseiller à nos patients de prendre leur médicament au moment qu'ils préfèrent et où ils sont le moins susceptibles de l'oublier». ■

Références:

1. Garrison S. ESC 2024. <https://esc365.escardio.org/presentation/290223?query=Bed-Med>
2. Turgeon R. ESC2024. <https://esc365.escardio.org/presentation/290227?query=TURGEON>



years



More than 40 million patients with OAB have been treated with BETMIGA™1

improving the lives of OAB patients

OAB: Overactive bladder = Vessie hyperactieve

Treat with confidence - Real world evidence shows improvements in quality of life with the known consistent safety profile of BETMIGA™2



ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Betmiga 25 mg prolonged-release tablets Betmiga 50 mg prolonged-release tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Betmiga 25 mg prolonged-release tablets: Each tablet contains 25 mg of mirabegron. Betmiga 50 mg prolonged-release tablets: Each tablet contains 50 mg of mirabegron. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Prolonged-release tablet. Betmiga 25 mg tablets: Oval, brown tablet, debossed with the company logo and "325" on the same side. Betmiga 50 mg tablets: Oval, yellow tablet, debossed with the company logo and "355" on the same side. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** Overactive bladder in adults. Betmiga prolonged-release tablets are indicated for symptomatic treatment of urgency, increased micturition frequency and/or urgency incontinence as may occur in adult patients with overactive bladder (OAB) syndrome. **Neurogenic detrusor overactivity in the paediatric population** Betmiga prolonged-release tablets are indicated for treatment of neurogenic detrusor overactivity (NDO) in paediatric patients aged 3 to less than 18 years. **4.2 Posology and method of administration** **Posology, Overactive bladder Adults (including elderly patients)** The recommended dose is 50 mg once daily. **Neurogenic detrusor overactivity in the paediatric population** Paediatric patients 3 to less than 18 years of age with NDO may be administered Betmiga prolonged-release tablets or Betmiga granules for prolonged-release oral suspension based on the body weight of the patient. The prolonged-release tablets may be administered to patients weighing 35 kg or more; the granules for prolonged-release oral suspension are recommended for patients below 35 kg. Patients administered 6 ml oral suspension dose may be switched to 25 mg tablet dose and patients administered 10 ml oral suspension dose may be switched to 50 mg tablet dose. The recommended starting dose of Betmiga prolonged-release tablets is 25 mg once daily with food. If needed, the dose may be increased to a maximum dose of 50 mg once daily with food after 4 to 8 weeks. During long-term therapy, patients should be periodically evaluated for treatment continuation and for potential dose adjustment, at least annually or more frequently if indicated. Patients should be instructed to take any missed doses, unless more than 12 hours have passed since the missed dose. If more than 12 hours have passed, the missed dose can be skipped, and the next dose should be taken at the usual time. **Special populations, Renal and hepatic impairment** Betmiga has not been studied in patients with end stage renal disease (ESRD) (estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15 ml/min/1.73 m²), patients requiring haemodialysis, or patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and, therefore, it is not recommended for use in these patient populations (see sections 4.4 and 5.2). The following table provides the daily dosing recommendations for adult OAB patients with renal or hepatic impairment (see sections 4.4, 4.5 and 5.2). **Table 1: Daily dosing recommendations for adult OAB patients with renal or hepatic impairment**

Parameter	Classification	Dose (mg)
	Mild/Moderate*	50
Renal impairment ⁽¹⁾	Severe**	25
	ESRD	Not recommended
Hepatic impairment ⁽²⁾	Mild*	50
	Moderate**	25
	Severe	Not recommended

1. Mild/Moderate: eGFR 30 to 89 ml/min/1.73 m²; Severe: eGFR 15 to 29 ml/min/1.73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1.73 m². 2. Mild: Child-Pugh Class A; Moderate: Child-Pugh Class B; Severe: Child-Pugh Class C. * In patients with mild to moderate renal impairment or mild hepatic impairment concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors, the recommended dose is no more than 25 mg. ** Not recommended for use in patients with severe renal impairment or moderate hepatic impairment concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors. The following table provides the daily dosing recommendations for paediatric NDO patients aged 3 to less than 18 years with renal or hepatic impairment weighing 35 kg or more (see sections 4.4 and 5.2). **Table 2: Daily dosing recommendations for paediatric NDO patients aged 3 to less than 18 years with renal or hepatic impairment weighing 35 kg or more**

Parameter	Classification	Starting dose (mg)	Maximum dose (mg)
	Renal impairment ⁽¹⁾	Mild/Moderate*	25
Severe**		25	25
Hepatic impairment ⁽²⁾	ESRD	Not recommended	
	Mild*	25	50
	Moderate**	25	25
	Severe	Not recommended	

1. Mild/Moderate: eGFR 30 to 89 ml/min/1.73 m²; Severe: eGFR 15 to 29 ml/min/1.73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1.73 m². No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate renal impairment. 2. Mild: Child-Pugh Class A; Moderate: Child-Pugh Class B; Severe: Child-Pugh Class C. * In patients with mild to moderate renal impairment or mild hepatic impairment concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors, the recommended dose is no more than the starting dose. ** Not recommended for use in patients with severe renal impairment or moderate hepatic impairment concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors. Gender No dose adjustment is necessary according to gender. **Paediatric population Overactive bladder.** The safety and efficacy of mirabegron in children below 18 years of age with OAB have not yet been established. No data are available. **Neurogenic detrusor overactivity.** The safety and efficacy of mirabegron in children below 3 years of age have not yet been established. **Method of administration.** Overactive bladder in adults The tablet is to be taken with liquids, swallowed whole, and is not to be chewed, divided, or crushed. It may be taken with or without food. **Neurogenic detrusor overactivity in the paediatric population** The tablet is to be taken with liquids, swallowed whole, and is not to be chewed, divided, or crushed. It should be taken with food. **4.3 Contraindications** - Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. - Severe uncontrolled hypertension defined as systolic blood pressure ≥ 180 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 110 mm Hg. **4.4 Special warnings and precautions for use** **Renal impairment.** Betmiga has not been studied in patients with ESRD (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) or patients requiring haemodialysis and, therefore, it is not recommended for use in this patient population. Data are limited in patients with severe renal impairment (eGFR 15 to 29 ml/min/1.73 m²); based on a pharmacokinetic study (see section 5.2) a dose of 25 mg once daily is recommended in this population. This medicinal product is not recommended for use in patients with severe renal impairment (eGFR 15 to 29 ml/min/1.73 m²) concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors (see section 4.5). **Hepatic impairment.** Betmiga has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and, therefore, it is not recommended for use in this patient population. This medicinal product is not recommended for use in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors (see section 4.5). **Hypertension.** Overactive bladder in adults Mirabegron can increase blood pressure. Blood pressure should be measured at baseline and periodically during treatment with mirabegron, especially in hypertensive patients. Data are limited in patients with stage 2 hypertension (systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 100 mm Hg). **Neurogenic detrusor overactivity in the paediatric population** Mirabegron can increase blood pressure in paediatric patients. Blood pressure increases may be larger in children (3 to less than 12 years of age) than in adolescents (12 to less than 18 years of age). Blood pressure should be measured at baseline and periodically during treatment with mirabegron. **Patients with congenital or acquired QT prolongation** Betmiga, at therapeutic doses, has not demonstrated clinically relevant QT prolongation in clinical studies (see section 5.1). However, since patients with a known history of QT prolongation or patients who are taking medicinal products known to prolong the QT interval were not included in these studies, the effects of mirabegron in these patients is unknown. Caution should be exercised when administering mirabegron in these patients. **Patients with bladder outlet obstruction and patients taking antimuscarinics medicinal products for OAB.** Urinary retention in patients with bladder outlet obstruction (BOO) and in patients taking antimuscarinic medicinal products

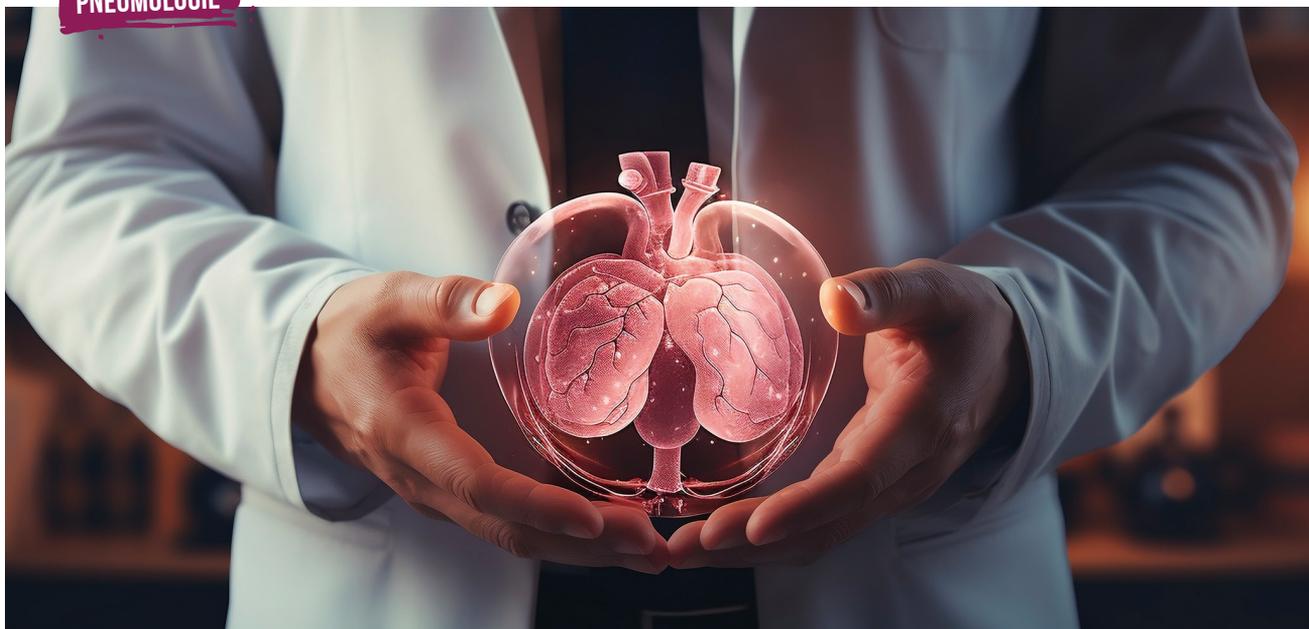
for the treatment of OAB has been reported in post-marketing experience in patients taking mirabegron. A controlled clinical safety study in patients with BOO did not demonstrate increased urinary retention in patients treated with Betmiga, however, Betmiga should be administered with caution to patients with clinically significant BOO. Betmiga should also be administered with caution to patients taking antimuscarinic medicinal products for the treatment of OAB. **4.8 Undesirable effects** **Summary of the safety profile.** The safety of Betmiga was evaluated in 8 433 adult patients with OAB, of which 5 648 received at least one dose of mirabegron in the phase 2/3 clinical program, and 622 patients received Betmiga for at least 1 year (365 days). In the three 12-week phase 3 double blind, placebo-controlled studies, 88% of the patients completed treatment with this medicinal product, and 4% of the patients discontinued due to adverse events. Most adverse reactions were mild to moderate in severity. The most common adverse reactions reported for adult patients treated with Betmiga 50 mg during the three 12-week phase 3 double blind, placebo-controlled studies are tachycardia and urinary tract infections. The frequency of tachycardia was 1.2% in patients receiving Betmiga 50 mg. Tachycardia led to discontinuation in 0.1% patients receiving Betmiga 50 mg. The frequency of urinary tract infections was 2.9% in patients receiving Betmiga 50 mg. Urinary tract infections led to discontinuation in none of the patients receiving Betmiga 50 mg. Serious adverse reactions included atrial fibrillation (0.2%). Adverse reactions observed during the 1-year (long term) active controlled (muscarinic antagonist) study were similar in type and severity to those observed in the three 12-week phase 3 double blind, placebo-controlled studies. **Tabulated list of adverse reactions.** The table below reflects the adverse reactions observed with mirabegron in adults with OAB in the three 12-week phase 3 double blind, placebo-controlled studies. The frequency of adverse reactions is defined as follows: 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 established from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA System organ class	Common	Uncommon	Rare	Very rare	Not known (cannot be estimated from the available data)
Infections and infestations	Urinary tract infection	Vaginal infection Cystitis			
Psychiatric disorders					Insomnia* Confusional state*
Nervous system disorders	Headache* Dizziness*				
Eye disorders			Eye lid oedema		
Cardiac disorders	Tachycardia	Palpitation Atrial fibrillation			
Vascular disorders				Hypertensive crisis*	
Gastrointestinal disorders	Nausea* Constipation* Diarrhoea*	Dyspepsia Gastritis	Lip oedema		
Hepatobiliary disorders		GGT increased AST increased ALT increased			
Skin and subcutaneous tissue disorders		Urticaria Rash Rash macular Rash papular Pruritus	Leukocytoclastic vasculitis Purpura Angioedema*		
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Joint swelling			
Renal and urinary disorders			Urinary retention*		
Reproductive system and breast disorders		Vulvovaginal pruritus			
Investigations		Blood pressure increased			

*observed during post-marketing experience **Paediatric population.** The safety of mirabegron tablets and oral suspension was evaluated in 86 paediatric patients aged 3 to less than 18 years with NDO in a 52-week, open-label, baseline-controlled, multicentre, dose titration study. The most commonly reported adverse reactions observed in the paediatric population were urinary tract infection, constipation, and nausea. In the paediatric patients with NDO, no severe adverse reactions were reported. Overall, the safety profile in children and adolescents is similar to that observed in adults. **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/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten / Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be / Division Vigilance: Website / Site internet: www.euribwermelding.be / www.notifierneffetindesirable.be e-mail: adr@afag-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 **Nederland** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** Pharmacotherapeutic group: Urologics, drugs for urinary frequency and incontinence, ATC code: G04B012. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands / Mediaalaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/12/809/001 - 006 EU/1/12/809/008 - 013 EU/1/12/809/015 - 018 **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 08/2024 **Delivery Status:** subject to medical prescription. Astellas Pharma B.V., NL: Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands BE/LU: Mediaalaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu>.

References: 1. Data on File [MA-DOF-00660]: Astellas Periodic Safety Update Report for Mirabegron 2024. 2. Freeman R, et al. Curr Med Res Opin. 2018;34(5):785-793. 3. Astellas Pharma B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands / Mediaalaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium R.E.: V. Vanderstroom Pharm.D., Astellas Pharma B.V. Mediaalaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium MAT-BE-BET-2024-00078





Trois anti-cytokines changent le traitement de la BPCO

Un tiers des patients BPCO présentent une inflammation T2 et des taux élevés d'éosinophiles sanguins avec un risque accru d'exacerbations. Pourquoi ne pas utiliser les anti-IL-4, IL-5, IL-13 qui ont fait leurs preuves dans l'asthme éosinophilique? Plusieurs études confirment qu'il s'agit d'une bonne idée...

Un anti-IL5R α (benralizumab 100 mg SC en dose unique) améliore le score de symptômes à J28 comparé à la prednisolone dans l'étude ABRA¹ incluant des patients avec un asthme et/ou une BPCO, avec des taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ en exacerbation.

Le taux d'échecs thérapeutiques est de 45,2% sous BRZ vs 73,6% sous prednisolone ($p < 0,001$).

Un anti-IL-4/IL-13 (dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines) dans les études BOREAS et NOTUS² améliore la fonction pulmonaire (83 mL de différence) et réduit de 31% le taux d'exacerbations modérées à sévères ($p < 0,0001$) par rapport au placebo.

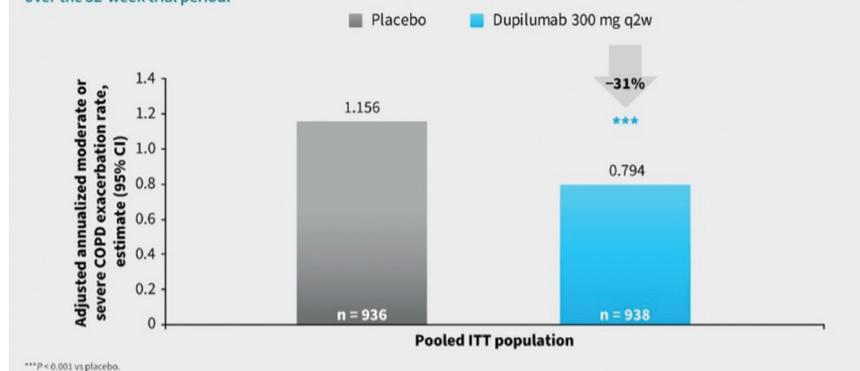
Un anti-TSLP (tézépélumab 420 mg SC toutes les 4 semaines) dans l'étude COURSE³, allonge le délai de survenue d'une exacerbation avec un nombre

médian de 253 jours vs 214 jours sous placebo (HR = 0,80) chez des patients BPCO avec exacerbations modérées à sévères sous triple thérapie et un taux d'éosinophiles sanguins de < 150 à ≥ 300 cellules/ μL . ■

Références:

1. Bafadhel M, et al. ERS, 2024;session ID 356. <https://live.ersnet.org/programme/session/92768>
2. Bhatt S, et al. ERS, 2024;#PA4787.<https://live.ersnet.org/programme/presentation/563390>
3. Singh D, et al. ERS, 2024;#OA2773.<https://live.ersnet.org/programme/session/92902>

Figure 1. Dupilumab vs placebo significantly reduced exacerbation rates in patients with COPD and type 2 inflammation over the 52-week trial period.



Hypertension pulmonaire: la lumière au bout du tunnel

Dans l'étude STELLAR, le sotatercept améliore le test de marche en 6 minutes à 24 semaines (40,1 mètres vs -1,4 mètres sous placebo), les RVP, les taux de NT-proBNP et la classe fonctionnelle chez des patients avec une HTAP de classe II ou III. Il réduit aussi le risque d'aggravation clinique et la mortalité de

toutes causes vs placebo et traitements conventionnels.

Dans l'étude TORREY¹, le séralutinib en inhalateur de poudre sèche 2x/jour, réduit de 14 % les RVP à la semaine 24 vs placebo chez des patients prétraités avec une HTAP de classe fonctionnelle II ou III.

La réduction atteint 21% chez les patients en classe III avec une amélioration de 37 mètres du TM6.

L'effet persiste à 72 semaines avec une amélioration du débit cardiaque (+19,6%) et une diminution moyenne de 11,8% de la pression artérielle pulmonaire. ■

Référence:

1. McLaughlin V, et al. ERS, 2024;#OA1871 <https://live.ersnet.org/programme/presentation/563629>

Traitement de l'asthme: des molécules per os ou injectables à longue durée d'action

L'innovation dans le traitement de l'asthme consiste à utiliser des molécules dont la galénique a été modifiée pour une prise per os ou espacée. En filigrane, c'est une façon de résoudre en partie, la double problématique de l'adhérence et de la technique d'inhalation.

Le rilzabrutinib¹, un inhibiteur de la BTK, est administré (800 mg/j et 1 200 mg/j per os) à des patients avec un asthme modéré à sévère mal contrôlé.

le changement moyen du score ACQ-5 (expression des symptômes) avec une différence de -0,85 sous RZB 1 200 mg vs -0,31 sous placebo.

La proportion de patients avec un événement LOAC (Loss of Asthma Control) est de 37,5% sous RZB 800 mg versus 50% sous placebo à la semaine 12. L'effet le plus important est

Le dépémokimab est un anti-IL-5 modifié pour accroître sa demi-vie, ce qui en fait le premier biologique à longue durée d'action injectable en SC 2x/an.

Dans les études SWIFT-1/2 chez des patients souffrant d'asthme sévère², le DPM 100 mg SC 1x/26 semaines en thérapie additionnelle réduit de 58% (p < 0,001) le taux des exacerbations à 1 an (critère primaire). Le bénéfice est indépendant de l'âge, du BMI, de la dose de CSI à l'inclusion et du score ACQ-5. ■

Références:

1. Pavord ID, et al. ERS, 2024;#session ID265. <https://live.ersnet.org/programme/session/92902>
2. Jackson, DJ, et al. ERS, 2024;#session ID 356. <https://live.ersnet.org/programme/session/92768>



KISQALITM
ribociclib

437768-date of creation 26/04/2024

Virus respiratoire syncytial: un anticorps et 3 vaccins

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est à l'origine d'infections sévères des voies respiratoires inférieures. On estime que près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans en souffrent avec de 3% à 5% qui doivent être hospitalisés et un taux de mortalité < 1%. Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, des infections à VRS seraient responsables de 6 % des hospitalisations avec une mortalité annuelle moyenne de 9,8 décès/100.000 habitants.

Aujourd'hui, deux options préventives sont disponibles:

- **Chez le nourrisson**, un anticorps monoclonal, le nirsévimab (Beyfortus®), est approuvé par l'EMA. Les données de l'étude de phase IIIb HARMONIE (8 000 nourrissons en hiver 2022-2023) montrent, sous nirsévimab IM, une réduction significative de 83,21% des hospitalisations pour infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS comparé à l'absence de traitement préventif. Le nirsévimab réduit également de 75,71% ($p < 0.001$) l'incidence des hospitalisations à la suite des infections sévères dues au VRS (SaO₂ < 90% et besoin d'oxygène).
- **Chez la femme enceinte**, le vaccin (Abrysvo®) approuvé par l'EMA diminue de 69% le risque infectieux et de 57% les hospitalisations avec une injection entre le 24^e et la 36^e semaine de grossesse ou en fin de grossesse.
- **Chez les personnes de 60 ans et plus**, les vaccins Abrysvo®, Arexvy® et mRESVIA® sont indiqués, surtout si

elles présentent une maladie respiratoire chronique (BPCO) ou cardiaque (insuffisance cardiaque).

Le RSV chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, les infections sont plus sévères en raison de la présence de comorbidités ou d'une co-infection par un autre virus respiratoire. Dans cette étude observationnelle allemande¹, les patients (âge moyen: 71 ans) recrutés entre octobre 2022 et avril 2023 (saison 1) et entre octobre 2023 et avril 2024 (saison 2) présentaient tous des symptômes d'infections respiratoires aiguës (ARI) incluant une toux, une congestion nasale, des expectorations, une respiration sifflante, une dyspnée/tachypnée aiguë ou progressive, une hypoxémie aiguë ou progressive, de la fièvre et de la fatigue. Le taux de comorbidités était élevé (91,8%), dont une BPCO (20,4%) et un asthme (28,6%). L'incidence de RSV-ARI est de 955/100 000 personnes chez les > 60 ans et 2 223/100 000 personnes chez

les 70-79 ans. Les autres virus détectés sont Influenza (57,1%) et SARS-CoV-2 (96,9%). La durée moyenne des symptômes est de 19 jours avec un quart des patients qui sont encore symptomatiques 28 jours après l'infection. La toux est le symptôme le plus persistant (45,4% à J14 et 22,6% à J28) avec la fatigue (37,1% à J14 et 24,5% à J28).

Les messages

- Le RSV est un pathogène significatif chez les patients âgés.
- Sa prévalence varie selon la période d'observation, avec un pic durant les premières semaines de la saison hivernale qui se poursuit en janvier.
- Son impact est important en raison de la durée des symptômes, du taux élevé de complications et de la difficulté pour les patients à retrouver leur qualité de vie. ■

Référence:

1. Hinze, CA, et al. ERS, 2024;#PS-25.<https://live.ersnet.org/programme/presentation/56172>

Relaxine

Extrait de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) 500 mg

Endormissement^{1,2,3}
Sommeil^{1,3}
Nervosité et anxiété³

30 comprimés pelliculés

Prix public : € 12,25

N° national : 0243687



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.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Relaxine, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Extrait hydroalcoolique (36.3% V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) (2.25 – 3.6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimés pelliculés. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1.**

Indications thérapeutiques : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique :** Relaxine ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration. Voie orale. **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. Population pédiatrique : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement Grossesse et Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. Fertilité : Sans objet. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses.

4.8. Effets indésirables : Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance : Avenue Galilée 5/03 - 1210 BRUXELLES. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be et e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. crpv@chru-nancy.fr; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax :

(+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg.pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615.

4.9. Surdosage : Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Données non fournies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients : Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités :** Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons), 30 et 60 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés).

6.6. Précautions particulières d'élimination : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AU LUXEMBOURG : 1997120903. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. MODE DE DÉLIVRANCE :** Délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

(+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg.pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615.

4.9. Surdosage : Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Données non fournies.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES : 6.1. Liste des excipients : Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités :** Sans objet. **6.3. Durée de conservation :** 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation :** A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons), 30 et 60 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés).

6.6. Précautions particulières d'élimination : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AU LUXEMBOURG : 1997120903. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. MODE DE DÉLIVRANCE :** Délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

1. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis L.*) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;17: 65-71.

2. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze J, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:47-53.

3. Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil: Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994).

Les infections respiratoires à RSV au GDL Situation épidémiologique en fin 2024

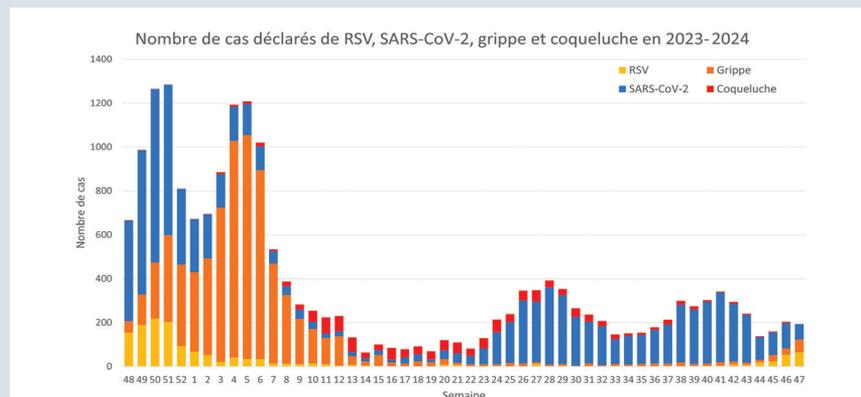
La Direction de la Santé vient de publier sa rétrospective hebdomadaire sur l'évolution des infections respiratoires aiguës à SARS-CoV-2 (COVID-19), *influenza* (grippe), virus respiratoire syncytial (RSV) et *Bordetella pertussis* (coqueluche). Pour le RSV, une augmentation est observée avec 65 cas confirmés à la semaine 47 (18-24 novembre) contre 53 la semaine précédente.

Le graphique montre qu'il faut s'attendre à une augmentation des cas pour la fin de l'année si l'on s'en réfère aux données de fin 2023. Le graphique

montre aussi un pic influenza vers la fin janvier début février et un SARS-CoV-2

bien présent en hiver, mais qui se manifeste déjà en été.

À noter: une présence discrète, mais quasi permanente sur l'année, de *Bordetella pertussis*. ■



INFECTIOLOGIE : VIH/sida et infections sexuellement transmissibles Une remontée inquiétante des nouveaux cas

C'est ce qui ressort du dernier rapport de l'Institut belge Sciensano qui fait état de 665 nouveaux diagnostics de VIH enregistrés en Belgique, en augmentation de 13% par rapport à l'année 2022. En parallèle, les infections sexuellement transmissibles suivent la même tendance, en particulier pour les diagnostics de gonorrhées qui augmentent de 42%. C'est ce qui ressort du dernier rapport de l'Institut belge Sciensano qui fait état de 665 nouveaux diagnostics de VIH enregistrés en Belgique, en augmentation de 13% par rapport à l'année 2022. En parallèle, les infections sexuellement transmissibles suivent la même tendance, en particulier pour les diagnostics de gonorrhées qui augmentent de 42%.

Près de la moitié des nouvelles infections au VIH ont été diagnostiquées chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). L'autre moitié concerne des personnes hétérosexuelles. Globalement, les personnes de 20 à 49 ans représentaient 76% des diagnostics de séropositivité, 21% étaient âgées de 50 ans et plus, 3% de 15 à 19 ans et < 1% de moins de 15 ans. Un chiffre qui inquiète est la proportion de diagnostics tardifs, représentant un tiers des nouveaux diagnostics, lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 350 cellules/mm³ ou lorsqu'un sida clinique est présent au moment du diagnostic VIH, et qu'il n'y a pas d'indication d'infection récente - ce qui confirme que le dépistage est insuffisant. La bonne nouvelle est qu'un pays

comme la Belgique est plutôt en ligne avec les objectifs 95-95-95 de l'OMS avec 93% des personnes vivant avec le VIH qui connaissent leur statut sérologique. Parmi celles-ci, 95% reçoivent un traitement antirétroviral et parmi celles-ci, 98% ont une charge virale supprimée.

Gonorrhées, chlamydioses et syphilis

La tendance est à la hausse pour la chlamydiose (+16%), la gonorrhée (+48%) et la syphilis (+34%) depuis plusieurs années en Belgique après une baisse temporaire en 2020 pour cause de pandémie. La plus fréquemment diagnostiquée est la chlamydiose, avec un nombre de diagnostics estimé à 218/100 000 habitants, principalement

chez les jeunes femmes. La gonorrhée est la deuxième IST la plus fréquente avec un nombre estimé de diagnostics de 147/100.000 habitants, quasiment 5x plus élevé chez les hommes que chez les femmes. La syphilis est la moins fréquente avec un nombre estimé de 73/100.000 habitants, avec sept fois plus de diagnostics chez les hommes que chez les femmes. Parmi les cas d'IST enregistrés dans le réseau de médecins généralistes vigies, 47% étaient des chlamydioses, 31% des gonorrhées, 11% des syphilis, 6% des condylomes génitaux et 5% des herpès génitaux. La plupart des consultations concernaient des patients hétérosexuels, mais une augmentation des diagnostics a été observée chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes par rapport aux années précédentes. ■

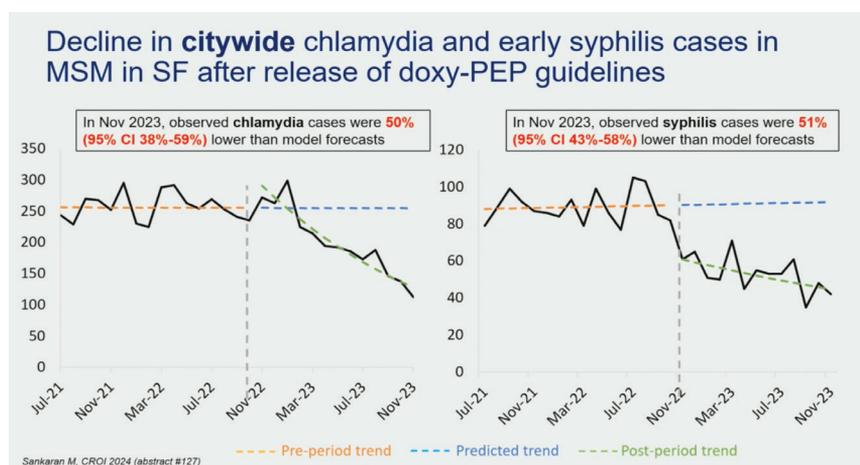
Prévention des IST: la doxyPEP dans tous ses états

L'utilisation de la doxycycline en traitement post-exposition fait couler beaucoup d'encre et de salive. D'un côté de la balance, un outil de prévention très efficace pour réduire l'incidence des infections sexuellement transmissibles avec une molécule simple, pas chère, qu'on connaît bien et, de l'autre côté, le risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation prolongée.

La doxyPEP se veut une réponse à la montée des IST. Dans l'étude DOXYPEP (360 HSH sous PrEP ou séropositifs), l'effet est spectaculaire avec un taux d'IST de 9,6% sous doxyPEP vs 29,5% dans le groupe contrôle avec une réduction des chlamydioses et de la syphilis (75%) et, dans une moindre mesure, des gonorrhées (55%). Pour les partisans, la doxyPEP contribue à réduire les IST chez des personnes à haut risque (HSH et femmes transgenres). Pour les détracteurs, les données montrent une augmentation des CMI et des résistances aux tétracyclines et à la pénicilline, mais pas pour la ceftriaxone.

Aujourd'hui, les autorités américaines, inquiètes de l'explosion des IST, prônent l'usage de la doxyPEP sans restriction.

Les réseaux sociaux en font l'apologie en l'absence de communication médi-



Réduction des cas de chlamydioses et de syphilis précoces chez les HSH de San Francisco après la recommandation d'offrir la DoxyPEP à toutes les personnes non enceintes ayant un surrisque d'IST ou qui en font simplement la demande (Cohen SE.CROI 2024)

cale structurée, ce qui a conduit à une augmentation considérable des prescriptions et une forte réduction de l'incidence des IST (chlamydioses et syphilis).

Une prescription au cas par cas

L'opinion qui prévaut actuellement est que la doxyPEP doit être prescrite aux personnes les plus à risque de contracter une IST (HSH, femmes transgenres...), surtout si elles sont sous PrEP, sont séropositives ou ont eu une chlamydie, une gonorrhée ou une syphilis dans l'année précédente. ■

Traitement du VIH-sida Des molécules à longue durée d'action pour améliorer l'adhérence

C'est une avancée majeure dans le traitement qui peut désormais s'administrer par voie IM tous les 2 mois, par exemple, en lieu et place d'un comprimé par jour per os à l'origine d'oublis et de stigmatisation.

L'association cabotégavir/rilpivirine (RPV) longue durée d'action en IM a été comparée au ART per os dans la cohorte RELATIVITY¹ chez 1285 personnes vivant avec le VIH (PVVIH) avec une charge virale médiane de près de 60.000 copies/

mL et un nadir médian de cellules CD4 de 339/mm³. Avec un suivi médian de 7,6 mois, plus de 95% des patients ont une charge virale indétectable (< 50 copies/mL). Une minorité (5%) a arrêté le traitement pour diverses raisons (réactions

sur le site d'injection, effets secondaires). Six patients étaient en échec thérapeutique dont 3 présentaient des mutations de résistance. Les patients sont satisfaits avec près de 100% qui sont venus aux rendez-vous planifiés pour les injections. En 1996, le ART comportait la prise d'une poignée de comprimés 2 à 3x/jour: Le cabotégavir à longue durée d'action est aussi utilisé en prophylaxie préexposition avec 2 injections à 4 semaines d'écart puis tous les 2 mois. L'efficacité (89%) est supérieure à la PrEP per os quotidienne. Cette PrEP longue durée d'action est malheureusement sous-utilisée alors qu'elle est maintenant incluse dans les nouvelles recommandations EACS 2024. ■

Référence:
1. Martin LB, et al. HIV Drugs 2024;#P056

L'année 2024 aura été riche en oncologie. Les ADC (Antibody-Drugs Conjugate) ont marqué les esprits notamment dans le cancer du sein avancé HER2+. L'immunothérapie continue à gagner des combats en se glissant dans les protocoles en situations néoadjuvantes et adjuvantes, et les ctDNA circulants s'affirment de plus en plus comme un marqueur d'efficacité. De nouvelles cibles thérapeutiques apparaissent (B7-H3) et l'intelligence artificielle est appelée à devenir le partenaire de l'oncologue et non son concurrent. Pour couronner le tout, la mortalité par cancer est en diminution du fait de diagnostics toujours plus précoces et des avancées thérapeutiques importantes parmi les cancers les plus fréquents.



Cancer du sein: la révolution des ADC

Un ADC (Antibody-Drugs Conjugate) est l'alliance d'un anticorps monoclonal comme le trastuzumab ciblant la protéine HER2 et d'un agent cytotoxique, le deruxtecane (T-DXd). C'est une forme de chimiothérapie vectorisée qui amène l'agent cytotoxique au sein de la tumeur. Aujourd'hui, quatre ADC sont approuvés et la recherche bat son plein pour en construire d'autres tellement les résultats sont spectaculaires. L'exemple du cancer du sein avancé HER2+ avec métastases cérébrales (MC)...

Cet ADC arrive dans un contexte difficile qui voit la maladie souvent progresser dans les 6 à 12 mois d'une chirurgie ou d'une radiothérapie. L'étude¹ de phase 3b/4 DESTINY-Breast12 a inclus 504 patientes avec un cancer du sein HER2+ dont 263 avec des MC stables et 241 sans MC, traitées par T-DXd (5,4 mg/kg IV Q3W). Avec un suivi médian de 15,4 mois, la survie médiane sans progression (critère primaire) dans la cohorte MC+ atteint 17,3 mois (61,6% des patients à 12 mois), indépendamment

du caractère stable ou actif des MC. La PFS en cérébral est de 58,9% à 1 an. Le taux de réponse objective en cérébral atteint 71,7% (79,2% en cas de MC stables, 62,3% en cas de MC actives). Les données en survie globale ne sont pas matures, mais seraient de l'ordre de 90% à 1 an avec ou sans MC. Sur le plan de la tolérance, le taux de pneumopathies interstitielles diffuses (un risque connu avec le T-DXd) est de 16% dans la cohorte MC+ versus 12,9% dans la cohorte MC-.

Un taux impressionnant de 71% de réponses objectives

C'est clairement une alternative à la radiothérapie qui doit aussi faire réfléchir à la place du tucatinib en 2^e ligne dans les cas spécifiques de progression cérébrale. ■

Référence:

1. Lin N., et al. ESMO, 2024;#LBA 18



AXURA® 20 mg 1x par jour

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

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

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



MAG VOTRE ALLIÉ DANS LE DÉFICIT EN MAGNÉSIUM

Concentration plasmatique maximale
atteinte en 60-90 minutes



CRAMPES
MUSCULAIRES

ANXIÉTÉ LÉGÈRE

NERVOSITÉ



SANS SUCRE
IDÉAL POUR
LES DIABÉTIQUES



MAG 2 SANS SUCRE 122 mg, solution buvable en ampoule édulcorée à la saccharine sodique. COMPOSITION : Magnésium élément : 122 mg sous forme de pidolate de magnésium ; 1 500 mg pour 10 ml de solution. Excipients : Benzoate de sodium (E211), sorbate de potassium (E202), saccharine sodique, acide citrique anhydre, arôme orange IFF 32K182 (contenant notamment : éthanol, sulfite, jaune orangé S (E110), benzoate de sodium), eau purifiée. Excipients à effet notoire : 10 ml de solution contiennent 7,7 mg de benzoate de sodium (E211), de l'éthanol, du sulfite, du jaune orangé S (E110). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution buvable en ampoule. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques :** Ce médicament contient du magnésium. L'association d'un certain nombre des symptômes suivants peut évoquer un déficit en magnésium • nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil, • manifestations d'anxiété, telles que spasmes digestifs ou palpitations (cœur sain), • crampes musculaires, fourmillements. L'apport du magnésium peut améliorer ces symptômes. En l'absence d'amélioration de ces symptômes au bout d'un mois de traitement, le traitement sera réévalué. **Posologie et mode d'administration :** Voie orale. Diluer les ampoules dans un demi-verre d'eau. **Chez l'adulte :** 3 à 4 ampoules par jour à répartir en 2 ou 3 prises pendant les repas. La durée habituelle de traitement ne doit pas être prolongée au-delà d'un mois. **Contre-indications :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : • d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), • d'hypersensibilité au pidolate de magnésium ou à l'un des excipients. **Précautions d'emploi :** Le dosage n'est pas adapté pour le nourrisson de moins de 12 kg (environ 2 ans). Ce médicament contient 7,7 mg de benzoate de sodium pour 10 ml. Le benzoate de sodium en déplaçant la bilirubine de l'albumine peut provoquer une augmentation de la bilirubinémie et augmenter l'ictère néonatal pouvant s'aggraver en ictère nucléaire (accumulation de bilirubine non-conjuguée dans le tissu cérébral du nouveau-né). Ce médicament contient du « sulfite » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme. Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques. Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule. **Grossesse et allaitement :** **Grossesse :** En clinique, un recul important et des grossesses exposées en nombre suffisamment élevé, n'ont pas révélé d'effet malformatif ou fœtotoxique du magnésium. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation du magnésium ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. **Allaitement :** En raison du passage du magnésium dans le lait maternel, l'utilisation du magnésium est à éviter pendant l'allaitement. **Effets indésirables :** • Diarrhée, douleurs abdominales, réactions de type allergiques. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <http://signalement.social-sante.gouv.fr>. **Surdosage :** En cas de prise massive, risque de syndrome anurique. Traitement : Réhydratation, diurèse forcée. En cas d'insuffisance rénale, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale est nécessaire. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques :** **Classe pharmacothérapeutique :** SUPPLÉMENT MINÉRAL. Code ATC : A12CC08. Sur le plan physiologique : Le magnésium est un cation principalement intracellulaire. Il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, et intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Élément constitutionnel, la moitié du capital magnésien est osseux. Sur le plan clinique, une magnésémie sérique : • comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mg/dl) ou 0,5 à 0,7 mmol/l indique une carence magnésienne modérée, • inférieure à 12 mg/l (1 mg/dl) ou 0,5 mmol/l, indique une carence magnésienne sévère. La carence magnésienne peut être : • primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique), • secondaire par : insuffisance des apports (dénutrition sévère, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive), malabsorption digestive (diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies), exagération des pertes rénales (tubulopathies, polyuries importantes, abus des diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplatine). **Propriétés pharmacocinétiques :** Après absorption de pidolate de magnésium, la concentration maximale est atteinte en 60 à 90 minutes. Cette absorption, maximale au niveau du duodénum, ne dépasse pas 50 %. L'excrétion de magnésium est urinaire. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** Pas de précautions particulières de conservation. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 34009 363 822 3 7 : 10 ml de solution en ampoule (verre). Boîte de 30. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** Médicament non soumis à prescription médicale. Boîte de 30 ampoules : Non remb. Séc. Soc. - Non agréé Collectivités. COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE, place Lucien Auvert - 77020 Melun cedex. **DATE DE RÉVISION :** Septembre 2015.

Cancer du côlon: une survie sans maladie de 100% à 3 ans

Dans les cancers du côlon dMMR/MSI-H à haut risque, la chimiothérapie en adjuvant (FOLFOX) n'évite pas 20% à 40% de récidives. Ce qui a poussé à lui ajouter l'immunothérapie en néoadjuvant, avec pour résultat, dans l'étude NICHE-2, un taux de survie sans maladie de 100% et des taux remarquables de réponses pathologiques majeures et réponses pathologiques complètes.

L'étude NICHE-2¹ évalue le bénéfice de l'ajout du couple nivolumab/ipilimumab à une chimiothérapie en néoadjuvant chez 111 patients avec un cancer du côlon dMMR/MSI résectable (64% de tumeurs cT4), suivi de nivolumab en deuxième cycle et d'une chirurgie. La majorité des patients avaient des ctDNA circulants à l'inclusion. La survie sans maladie atteint 100% à 3

ans. Près de la moitié des patients étaient sans ctDNA après immunothérapie.

Les taux de réponse pathologique majeure/complète sont de 95% et 68% avec un taux de résection R0 de 100%. En termes de maladie résiduelle, tous les patients étaient ctDNA négatifs en postopératoire.



Vers un probable standard de traitement

Ces données font de ce protocole un futur standard de traitement chez ces patients. Les ctDNA sont un marqueur d'efficacité qui peut se substituer à l'imagerie. À signaler que l'étude NICHE-3 associant le nivolumab à un anti-LAG 3 (relatlimab) montre des résultats à peu près similaires avec un taux de 97% de réponses pathologiques complètes. ■

Référence:

1. Chalabi M, et al. ESMO, 2024;#LBA24

Carcinomes urothéliaux: des résultats spectaculaires sous immunothérapie

Depuis 20 ans, les onco-urologues doivent se satisfaire de la chimiothérapie dans les cancers urothéliaux (CU) localisés à haut risque de récurrence. À l'ASCO 2024, ils ont découvert l'immunothérapie et ses études aux résultats spectaculaires en termes de survie.

Dans les CU localisés musculo-invasifs, l'immunothérapie séduit en adjuvant après cystectomie parce qu'en dépit d'un traitement multimodal, près de la moitié des patients peuvent récidiver avec un développement de métastases à distance. Le pronostic est alors extrêmement sombre avec une médiane de survie qui ne dépasse pas 14 mois. Le problème est que les études IMvigor-010 (atézolizumab) et CheckMate 274 (nivolumab) ont montré des résultats contradictoires. Dans ce contexte, l'étude AMBASSADOR au design com-

parable avec le pembrolizumab (PEM) était censée mettre tout le monde d'accord.

L'immunothérapie validée

Dans AMBASSADOR¹, les patients ont un CU localisé ou localement avancé, opéré, de mauvais pronostic. Ils ont été randomisés en un groupe PEM (n = 354) et un groupe surveillance (n = 348). Avec un suivi médian de 22,3 mois, la DFS (Disease Free Survival) médiane est significativement meilleure sous

PEM que sous surveillance (29 mois vs 14 mois, HR = 0,69, p = 0,001). Une analyse de sous-groupes montre qu'une CT néoadjuvante préalable n'a pas d'influence sur la DFS, pas plus que le statut PD-L1 (CPS \geq ou \leq 10%), même si un CPS \geq 10% semble avoir une valeur pronostique.

En fin de compte, AMBASSADOR confirme la place de l'immunothérapie en adjuvant dans les CU. Le bémol dans ce contexte est le manque de marqueurs prédictifs de réponse chez ces patients. À cet égard, l'ADN tumoral circulant pourrait être un bon candidat du fait que son absence sous immunothérapie est associée à un meilleur pronostic dans l'étude IMvigor-010. ■

Référence:

1. Apolo AB, et al. ASCO-GU, 2024;#LBA 251



Cancer de l'ovaire/endomètre: des résultats prometteurs avec un ADC

L'ESMO 2024 aura consacré les ADC dans le cancer de l'ovaire qui reste difficile à traiter même avec l'introduction des inhibiteurs de PARP. L'immunothérapie n'a pas répondu aux attentes et les options thérapeutiques sont limitées pour les formes résistantes à une chimiothérapie par sels de Pt. Dans ce contexte, les «*Antibody-Drugs Conjugate*» portent beaucoup d'espoirs.

Le mirvetuximab soravtansine peut devenir un standard de soins dans les cancers de l'ovaire résistants aux sels de Pt et avec une forte expression du récepteur alpha du folate.

Le datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) est un ADC qui cible TROP-2, un antigène épithélial.

Il a été évalué chez des patientes avec des cancers de l'ovaire de haut grade (77,1% d'adénocarcinomes séreux de haut grade et 17,1% de carcinomes à cellules claires) en récurrence après chimiothérapies par sels de Pt.

Avec un suivi médian de 14,5 mois, le taux de réponse objective atteint 42,9% avec une durée médiane de réponse de 5,7 mois.

Dans le cancer de l'endomètre, le taux de réponse objective est de 27,5%, mais la durée médiane de réponse est de 16,4 mois.

Le bémol dans les 2 cas est le profil de tolérance avec des effets indésirables de grade ≥ 3 chez plus de la moitié des patientes.

Il n'en reste pas moins que les données se précisent avec notamment un autre ADC, le mirvetuximab soravtansine¹, qui peut devenir un standard de soins dans les cancers de l'ovaire résistants aux sels de Pt et avec une forte expression du récepteur alpha du folate, pour une survie globale médiane de 16,5 mois vs 13,3 mois sous chimiothérapie et aussi une moindre toxicité. ■

Référence:

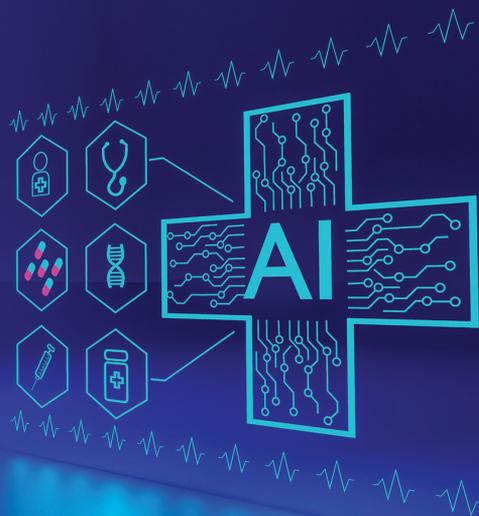
1. Coffman LG, et al. ESMO, 2024;#746P

Intelligence artificielle, que fais-tu en médecine?

La réponse de l'IA

En 2024, l'IA est intégrée dans divers aspects de la médecine, allant de l'imagerie médicale à la gestion des dossiers patients. Les systèmes d'IA peuvent analyser des images radiologiques avec une précision remarquable, aidant les radiologues à identifier des anomalies telles que des tumeurs ou des fractures plus rapidement et avec moins d'erreurs. Cette technologie permet également de personnaliser les traitements en fonction des caractéristiques génétiques et des antécédents médicaux des patients, ouvrant la voie à une médecine plus personnalisée. ■

Source : Chatgpt



La réponse de l'auteur de cet article

2024 aura été marquée par la percée de l'IA et son acceptation. Lorsque les premières publications sont sorties, beaucoup de réactions négatives ont circulé sur fond de fiabilité du jugement, de protection des données et de dépréciation de la profession.

Aujourd'hui, les IA-sceptiques se sont

doucement faits à l'idée que l'IA n'était pas un ennemi du médecin, mais plutôt un partenaire appelé à l'aider dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients.

Un collègue m'a dit un jour qu'après avoir posé un diagnostic difficile, il avait demandé un avis à l'IA...

Et pourquoi pas, si l'IA diminue les tâches fastidieuses et laisse plus de temps pour s'occuper des patients avec des situations cliniques compliquées?

Jugez-en plutôt dans ces deux exemples d'interprétation d'images et une aide dans une décision d'intervention chirurgicale... ■

Interprétations d'échocardiographies

L'échocardiographie est très utilisée en imagerie cardiaque. L'IA peut fournir des mesures automatisées, mais aussi faciliter l'acquisition des données. Dans ces conditions, une échocardiographie peut-elle être pratiquée par un personnel inexpérimenté?

Dans l'étude¹, 8 opérateurs inexpérimentés ont utilisé l'IA pour effectuer des échographies de 10 vues standards sur 30 patients, pour un total de 240 patients, de manière à analyser un large éventail de maladies cardiaques. Cinq échocardiographistes expérimentés

ont ensuite examiné les images à l'aveugle et conclu à une qualité diagnostique de 98,8% pour la taille et la fonction du ventricule gauche, 92,5% pour la taille du ventricule droit et 98,8% pour la détection d'un épanchement péricardique.

Dans la même étude, l'IA a aussi permis d'identifier des anomalies qui n'auraient pas été recherchées en routine par manque de temps comme un diamètre de sténose coronaire et le volume des plaques coronaires sur un coroscaner pour prédire le risque de survenue d'un infarctus du myocarde. ■

Référence:

1. Narang A, Bae R, Hong H et al. Utility of a deep-learning algorithm to guide novices to acquire echocardiograms for limited diagnostic use. JAMA Cardiol, 2021;6:624.

Interprétations de radiographies pulmonaires

Les radiographies pulmonaires réalisées sans étiologie particulière sont très nombreuses et à faible valeur ajoutée pour les radiologues. L'idée est de les sous-traiter à l'IA pour optimiser le flux de travail par un protocole automatique. Mythe ou réalité ?

L'étude¹ a inclus des protocoles de RX et les clichés de 1 961 patients (âge médian: 72 ans, 993 femmes).

Deux radiologues ont classé les clichés en «interprétations difficiles» (62,8%) ou «interprétations banales» (37,2%). L'IA exclut une pathologie dans 25%, 47% et 53% avec des sensibilités de

99,9%, 99% et 98%, ce qui correspond à des réductions de 9%, 18% et 20% des volumes de protocoles.

À une sensibilité comparable entre IA et radiologues (87%), le taux d'erreurs cliniquement significatives de l'IA est de 3,6%. À une sensibilité $\geq 95,4\%$, l'IA fait $\leq 1,1\%$ d'erreurs critiques.

Mais il faut souligner que les radiologues interprétaient les clichés dans un contexte clinique et pas l'IA. Ce qui revient à dire qu'en mode de lecture automatique, le seuil de sensibilité de l'IA doit être plus élevé que celui du radiologue pour éviter de sous-estimer la gravité d'une image anormale.

L'auteur conclut que l'IA pourrait exclure une pathologie dans 24,5% à 52,7% des cas de clichés banales. ■

Référence:

1. Plesner LL, et al. *Radiology* 2024. <https://doi.org/10.1148/radiol.240272>

Gonarthrose: un modèle prédictif vous prédit quand il faudra opérer

La gonarthrose affecte un quart de la population mondiale de plus de 40 ans. Certains patients ont plus mal que d'autres, certains progressent plus rapidement que d'autres, certains répondent mieux aux injections intra-articulaires de corticostéroïdes et d'acide hyaluronique que d'autres. Inévitablement se posera un jour la question de savoir s'il ne vaut pas mieux opérer. L'IA propose un modèle prédictif élaboré sur base des caractéristiques du patient, son histoire clinique et ses données radiologiques.

Dans la gonarthrose, l'arthroplastie peut être proposée déjà en stades 2/3 de la classification de Kellgren-Lawrence (KL) même si les recommandations la positionnent en stade 4 lorsque tous les traitements conservateurs ne fonctionnent plus. En finale, la décision se prend autant sur base de la clinique que sur base de l'état général du patient, sa profession, sa motivation, etc. Dans ce contexte, que peut l'intelligence artificielle?

Quarante facteurs prédictifs

Un modèle a été développé¹ avec, pour critère, une prédiction de survenue d'une EsKOA (*End-stage Knee OsteoAr-*

thritis ou gonarthrose terminale) dans les 2 ans à 2,5 ans et dans les 4 à 5 ans. La EsKOA est définie par une série de conditions (statut clinique, scores de handicap et de douleur, stades KL...).

L'analyse a pris en compte 40 facteurs prédictifs sélectionnés dans les données démographiques, l'histoire clinique, l'examen physique et l'imagerie des patients. Les résultats montrent une AUC (*Area Under Curve*) de 0,861 à 2,5 ans.

Sur cette base a été développé un outil disponible en ligne² qui permet de prédire la survenue d'une EsKOA dans les 2 à 5 années à venir, et ce indépendamment de facteurs externes qui peuvent influencer la décision d'arthroplastie. ■

Références:

1. Salis Z, et al. *emin Arthritis Rheum* 2024 Jun;66:152433. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152433.
2. <https://eskoa.shinyapps.io/webapp/>

Un outil disponible en ligne permet de prédire la survenue d'une EsKOA dans les 2 à 5 années à venir.



Le Luxembourg en quête de solutions

Le logement est devenu l'une des préoccupations majeures en Europe, et particulièrement au Luxembourg. Alors que les prix immobiliers s'envolent et que la pénurie de logements abordables s'aggrave, une comparaison avec nos voisins français, belges et allemands permet de mieux comprendre les défis et les solutions envisageables.

Historiquement, chaque pays a suivi sa propre voie en matière de politique du logement, influencée par ses contextes économiques, démographiques et politiques.

L'augmentation constante des prix de l'immobilier, la rareté des logements abordables et le ralentissement de la construction neuve sont des tendances qui affectent aujourd'hui l'ensemble de l'Europe. En juillet 2024, Ursula von der Leyen, présidente de la Commission européenne, a souligné l'urgence de la situation lors de son discours sur l'état de l'Union. En nommant Dan Jørgensen commissaire spécialement dédié au logement, elle a placé cette problématique au cœur des priorités européennes. L'objectif est clair : coordonner les efforts des États membres pour atténuer cette crise qui menace la cohésion sociale et économique du continent. Pour le Luxembourg, la question du logement est particulièrement aiguë. Les

prix élevés, la forte demande limitée par une offre insuffisante, et l'afflux constant de travailleurs transfrontaliers exercent une pression sans précédent sur le marché. Dans ce contexte, la Note 40 de l'Observatoire de l'Habitat¹ propose de comparer notre situation avec celle de nos voisins, offrant des perspectives intéressantes pour identifier les bonnes pratiques et envisager des solutions adaptées à notre pays. Un rapide aperçu de quelques enseignements.

Des politiques de logement aux trajectoires diverses

Historiquement, chaque pays a suivi sa propre voie en matière de politique du logement, influencée par ses contextes

économiques, démographiques et politiques. Ces trajectoires ont conduit à des systèmes variés, avec des taux de propriétaires, des types d'habitations et des politiques publiques différents.

Luxembourg: une croissance démographique sous pression

Au Luxembourg, la croissance démographique rapide, alimentée par l'immigration et l'arrivée de travailleurs transfrontaliers, a créé une demande accrue en logements. Entre 2012 et 2022, le nombre de ménages a augmenté de 28,2 %, la plus forte progression parmi les pays étudiés. Les gouvernements successifs ont mis en place diverses politiques pour augmenter l'offre de logements abordables et soutenir l'accès à la propriété, comme le Pacte Logement 2.0 lancé en 2021. Toutefois, malgré ces efforts, les prix continuent de grimper, faisant du Luxembourg l'un des pays les plus chers d'Europe en matière d'immobilier.

France: un désengagement progressif de l'État

En France, l'État joue traditionnellement un rôle majeur dans le secteur du logement, avec des politiques axées sur l'accessibilité, le logement social et la mixité sociale. La construction de grands ensembles d'habitations dans les années 1960 et 1970 visait à répondre à la demande croissante due à l'exode

rural et à la croissance démographique. Cependant, depuis les années 2000, l'accent est mis sur les aides à la personne plutôt que sur les aides à la pierre, avec un désengagement progressif de l'État dans le financement du logement social. Les collectivités locales sont dorénavant en première ligne, mais peinent parfois à répondre aux besoins, notamment dans les zones tendues.

Belgique: une diversité régionale marquée

La Belgique présente une particularité avec une politique du logement fortement régionalisée depuis les réformes institutionnelles des années 1980. La Wallonie soutient l'accès à la propriété et cherche à maintenir un équilibre entre l'offre et la demande. Néanmoins, la proportion de logements sociaux y reste faible, et de nombreux ménages à faible revenu se tournent vers le marché locatif privé, souvent dans des conditions précaires. Les régions font face à des défis spécifiques, avec des disparités importantes entre la Flandre, la Wallonie et Bruxelles.

Allemagne: une culture locative et une régulation solide

L'Allemagne, quant à elle, se distingue par une forte culture locative. Avec une importante proportion de locataires (plus de 54 % des ménages en 2022), le pays a mis en place des politiques

de régulation du marché locatif, notamment par le contrôle des loyers et la protection des locataires. L'efficacité énergétique des bâtiments est également une priorité, reflétant les objectifs environnementaux du pays. Malgré une hausse récente des prix dans certaines grandes villes, l'Allemagne reste le pays où les prix de l'immobilier ont le moins augmenté en Europe de l'Ouest entre 1990 et 2008.

Le poids du logement dans le budget des ménages

Une comparaison du taux d'effort - c'est-à-dire la part des revenus consacrée aux coûts du logement - révèle des différences significatives entre les pays.

Au Luxembourg, le taux d'effort des locataires du marché privé a atteint 37,3% en 2019, le plus élevé parmi les modes d'occupation. Pour les ménages les moins aisés, cette proportion peut représenter jusqu'à la moitié de leur revenu disponible. Entre 2012 et 2022, le taux d'effort des locataires a augmenté de 8%. Cette augmentation s'explique par la hausse continue des loyers, non compensée par les revenus, malgré une progression notable du niveau de vie moyen.

En France, les locataires sont également confrontés à une hausse du taux d'effort, passant de 25,7% en 2012 à 35,7% en 2022. Les politiques d'aides à

Un éclairage supplémentaire sur la satisfaction résidentielle

La Note 36 de l'Observatoire de l'Habitat² apporte un éclairage intéressant sur le niveau de satisfaction des ménages vis-à-vis de leur logement. Cette étude compare la satisfaction résidentielle des locataires et des propriétaires, en tenant compte de leur statut de bénéficiaire ou non d'un logement abordable.

Malgré les défis évoqués précédemment, il est notable que plus de 80% des propriétaires et environ 60% des locataires se déclarent globalement (très) satisfaits de leur logement. Ce constat suggère que, malgré un contexte de marché tendu, une majorité de résidents parvient à trouver du confort et de la satisfaction dans leur habitation actuelle.

Cependant, des points d'insatisfaction subsistent. Près de 19% des répondants expriment une insatisfaction concernant la consommation énergétique de leur logement, une préoccupation plus marquée chez les locataires. De plus, si la satisfaction générale vis-à-vis du quartier de résidence est élevée, des critiques émergent concernant l'offre de commerces de proximité (22% d'insatisfaits) et le niveau de pollution (21%). Ces préoccupations varient selon la localisation, les habitants des communes rurales étant plus insatisfaits de l'offre commerciale, tandis que ceux de Luxembourg-Ville pointent davantage du doigt la pollution.

la personne n'ont pas suffi à compenser la hausse des loyers, surtout dans les zones urbaines. En Belgique, ce taux atteint même 37,5%, malgré une légère diminution sur la décennie. L'Allemagne, en revanche, affiche un taux d'effort pour les locataires plus stable, autour de 27% en 2022, reflétant l'efficacité de ses politiques de contrôle des loyers et de protection des locataires.

Des logements plus petits et une tendance à la location

Au Luxembourg, la taille moyenne des logements a tendance à diminuer, en particulier pour les propriétaires avec emprunt, passant de 4,8 pièces en 2012 à 4,6 en 2022. Cette réduction s'accompagne d'une augmentation de la proportion de logements collectifs, notamment d'appartements, conséquence directe de la cherté du foncier et de l'urbanisation croissante.

Les ménages luxembourgeois sont de plus en plus nombreux à opter pour la propriété d'un appartement plutôt que d'une maison individuelle, une tendance qui s'explique par les prix élevés et la rareté des terrains disponibles. Cette évolution modifie le paysage urbain du pays, avec une densification des constructions et une évolution vers des habitats collectifs.

Grande Région: des effets transfrontaliers marqués

La situation luxembourgeoise a également des répercussions sur les régions frontalières de la France, de la Belgique et de l'Allemagne. L'attraction exercée par le marché du travail luxembourgeois, combinée aux prix immobiliers élevés du Grand-Duché, incite de nombreux travailleurs à résider dans les pays voisins. Cela entraîne une augmentation de la demande de logements dans les zones frontalières, faisant pression sur les prix locaux et créant des tensions avec les populations résidentes.

Par exemple, en Lorraine, les prix immobiliers ont connu une hausse notable



dans les villes proches de la frontière, dépassant parfois 3500 €/m², bien au-dessus de la moyenne régionale. En Belgique, la province du Luxembourg enregistre également des prix plus élevés près de la frontière luxembourgeoise. Cette dynamique accentue les disparités territoriales et soulève des questions sur la coordination des politiques du logement à l'échelle transfrontalière.

Quelles solutions pour le Luxembourg ?

Face à ces défis, le Luxembourg a mis en place plusieurs mesures. Le Pacte Logement 2.0, lancé en 2021, vise à augmenter l'offre de logements abordables en renforçant la collaboration entre l'État et les communes. Ce pacte encourage les communes à mettre à disposition des terrains constructibles et à développer des projets de logements sociaux ou abordables.

Des aides individuelles au logement ont été réformées pour soutenir les ménages les plus vulnérables, notamment en augmentant les subventions pour les loyers et en introduisant une subvention de loyer en 2015, réformée depuis pour mieux cibler les ménages à faibles revenus. Une nouvelle réforme du bail à loyer en août 2024 vise également à améliorer la situation des locataires, en

rendant plus équitable le partage des frais d'agence et en révisant le plafonnement des loyers.

Cependant, ces mesures peinent à inverser la tendance. La demande continue de dépasser l'offre, les prix restent élevés, et le taux d'effort des ménages augmente. Les obstacles sont nombreux: rareté du foncier, complexité administrative, hausse des coûts de construction. De plus, les nouveaux logements se concentrent souvent dans des zones déjà densifiées, tandis que les communes rurales hésitent parfois à s'engager dans de grands projets immobiliers.

Le Luxembourg se trouve à un carrefour crucial en matière de politique du logement. Les défis sont nombreux: prix immobiliers élevés, pénurie de logements abordables, pression démographique. De plus, le pays est confronté à d'autres pressions, parfois venues de l'extérieur. L'inflation, les politiques monétaires internationales et les bouleversements politiques à l'étranger sont autant d'éléments qui influencent les décisions à l'échelle individuelle, locale et nationale.

Il est donc essentiel que des solutions efficaces soient mises en œuvre pour garantir l'accès au logement, assurer la compétitivité internationale et maintenir la qualité de vie qui fait la réputation de notre pays. Les enjeux du logement dépassent les frontières nationales et touchent au cœur de la cohésion sociale. Il appartient aux décideurs, aux acteurs du secteur et à la société civile de travailler ensemble pour construire un avenir où chacun aura la possibilité de se loger dignement. ■

Références:

1. Leduc, K., Uyttebrouck, C., Lorentz, N., Vanni, L., & Paccoud, A. (2024). *Coût du logement: Une comparaison du Luxembourg avec la France, la Belgique et l'Allemagne.*
2. Górczyńska-Angiulli, M., Skoczylas, K., Uyttebrouck, C., & Paccoud, A. (2024). *La satisfaction résidentielle des ménages au Luxembourg.*



L'apport du laboratoire dans la détermination des scores pronostiques de maladies chroniques

Les scores d'estimation de développement des maladies chroniques permettent d'identifier des populations de patients à risque et ainsi de mettre en œuvre des mesures préventives limitant la survenue de stades plus avancés de la maladie. Les laboratoires d'analyses médicales ont un rôle certain à jouer dans le dépistage de ces pathologies, les scores incluant pour la plupart des résultats d'analyses de biologie médicale.



Rappels épidémiologiques

Les maladies cardio-vasculaires représentent la 1^{re} cause de décès au Grand-Duché de Luxembourg (environ 33%) et près de 80% de la population du pays possède un facteur de risque cardiovasculaire évitable. Le spectre des maladies cardio-vasculaires est étroitement imbriqué avec celui d'autres pathologies chroniques, en particulier celui de la maladie rénale chronique et du diabète.

Il est estimé que 6,5% de la population luxembourgeoise est atteinte de diabète et que le pourcentage de l'état prédiabétique (6,1 mmol/L \leq glycémie à jeun < 7 mmol/L ou glycémie à 2 h post hyperglycémie provoquée par voie orale comprise entre 7,8 et 11 mmol/L) s'élève à 25%. Le risque de progression de l'état prédiabétique vers le diabète est estimé entre 5 et 10% par an. De plus, l'étude

ORISCAV menée en 2008 a mis en évidence que près d'un tiers des diabétiques luxembourgeois étaient dans l'ignorance de leur maladie.

Concernant la maladie rénale chronique, les dernières données suggèrent que 6,3% des habitants du Grand-Duché sont touchés par celle-ci. Ce risque est 3 à 4 fois plus élevé en cas d'hypertension artérielle et de diabète respectivement.

Scores validés par les sociétés savantes: outils de stratification du risque proposés par BIONEXT

Ces pathologies demeurent longtemps silencieuses, ce qui entraîne fréquemment un retard diagnostique et une absence de mise en place de mesures préventives pouvant permettre un ralentissement de l'évolution de la maladie. Afin de remplir son rôle d'acteur

indispensable dans la stratégie de prévention des maladies chroniques, le laboratoire BIONEXT a choisi de mettre à disposition des médecins des services de scoring médical. Quatre scores, validés par les sociétés savantes, sont intégrés dans la stratégie du laboratoire:

FINDRISC, recommandé par le Conseil scientifique, permettant d'estimer le risque de développer un diabète de type 2 au cours des 10 prochaines années.

FRAMINGHAM, recommandé par l'*American Heart Association*, permettant d'estimer le risque de développer de l'hypertension artérielle au cours des 4 prochaines années.

KFRE à 4 variables, recommandé par la *European Renal Association*, permettant d'estimer le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale à 5 ans



chez les patients en insuffisance rénale chronique (stade 3a à 5).

SCORE2, recommandé par la *European Society of Cardiology* ainsi que le Conseil scientifique, permettant d'estimer le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire au cours des 10 prochaines années.

- Cette nouvelle version du SCORE prend en compte le risque combiné d'événements cardio-vasculaires létaux et non létaux et permet d'éviter une surestimation du risque cardiovasculaire dans les régions où les risques non cardiovasculaires sont importants. Elle intègre également une recalibration du risque selon la localisation géographique incluant quatre zones européennes distinctes.
- Les recommandations de la *European Society of Cardiology* 2021 définissent les cibles de cholestérol LDL et non-HDL à atteindre en fonction du niveau de risque SCORE2. Celles-ci sont rappelées sur le compte-rendu d'analyses.
- Pour les patients de plus de 70 ans, il est recommandé d'utiliser le SCORE2-OP.

En pratique

L'infirmière propose à tout patient ayant sur sa prescription médicale une analyse de glycémie et/ou un bilan lipidique de répondre au questionnaire permettant

Tableau I: Modalités de calcul des scores

Score	Données clinico-biologiques	Conditions d'application
FINDRISC	Âge Taille Poids Tour de taille Hérédité Antécédent d'hyperglycémie HTA Consommation fruits/légumes Activité physique	Conditions d'âge: > 18 ans Ne pas être diabétique
FRAMINGHAM	Âge Sexe Taille Poids Pression artérielle systolique/ diastolique Tabagisme Hérédité	Conditions d'âge: 20 à 80 ans Ne pas être diabétique PAS entre 50 et 140 mmHg PAD entre 30 et 90 mmHg Poids entre 32 et 181 kg Taille entre 114 et 228 cm
KFRE	Âge Sexe DFG (CKD-EPI) Albumine urinaire Créatinine urinaire	Conditions d'âge: >18 ans Avoir une maladie rénale chronique en stade 3a à 5
SCORE2	Âge Sexe Cholestérol total Cholestérol HDL Pression artérielle systolique (PAS) Tabagisme	Conditions d'âge: 40 à 69 ans PAS entre 100 et 180 mmHg Cholestérol non-HDL entre 3,0 et 6,9 mM

de calculer les différents scores éligibles. Elle est également équipée afin de mesurer le tour de taille ainsi que la pression artérielle du patient.

Ces scores peuvent également être prescrits explicitement en incluant les examens de biologie médicale nécessaires aux calculs (mentionnés en **gras** dans le tableau I).

Le service de scoring est proposé sans frais supplémentaires.

Les résultats des différents scores sont transmis au prescripteur uniquement afin que celui-ci puisse discuter avec le patient de la mise en place de mesures préventives. ■

Prendre contact:

- e-mail: bio@bionext.lu
- tél: +352 27 321 285

Références:

- Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. 2012. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
- First nationwide survey on cardiovascular risk factors in Grand-Duchy of Luxembourg (ORISCAV-LUX). 2010. doi: 10.1186/1471-2458-10-468
- Public health burden of pre-diabetes and diabetes in Luxembourg: finding from the 2013-2015 European Health Examination Survey. 2019 doi: 10.1136/bmjopen-2018-022206
- Prevalence and related risk factors of chronic kidney disease among adults in Luxembourg; evidence from the observation of cardiovascular risk factors (ORISCAV-LUX) study. 2017 doi: 10.1186/s12882-017-0772-6.
- The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. 2003. doi: 10.2337/diacare.26.3.725
- SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309
- A Risk Score for Predicting Near-Term Incidence of Hypertension: The Framingham Heart Study, 2008. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00005
- Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. 2013. doi: 10.1093/ndt/gft063.

Naissance d'un cartoon

Vous êtes nombreux à nous demander comment germent les idées de nos cartoons. Et pour cause: derrière le dessin abouti qui fait votre (et notre) bonheur tous les mois, se cachent des concertations, des essais. Visite guidée autour de nos préférés en 2024.

2024... RETOUR AUX URNES !



Semper 164

Dans ce premier numéro 2024 - et première contribution de Lama dans *Semper Luxembourg*, l'édito évoque l'année de «toutes les élections». Toutes? Non! Un village d'irréductibles élites européennes résiste encore à de vraies élections.

Et nous avons bien anticipé la prolongation de celle qui, en 2019, avait été confirmée de justesse à 9 voix près, là où, 5 ans plus tôt, Jean-Claude Juncker avait rassemblé 422 voix contre 250.

BURN-OUT DU CORPS MÉDICAL NE FERMONS PAS LES YEUX



Semper 166

Le cas clinique de cette édition est dédié au burn-out dans les professions de la santé. Le dessin ne vaut-il pas mieux

que tous les discours pour rappeler qu'il n'est pire aveugle que celui qui ne veut voir?

DIGITALISATION: MÉDECINS ET PHARMACIENS PRÊTS À AIDER



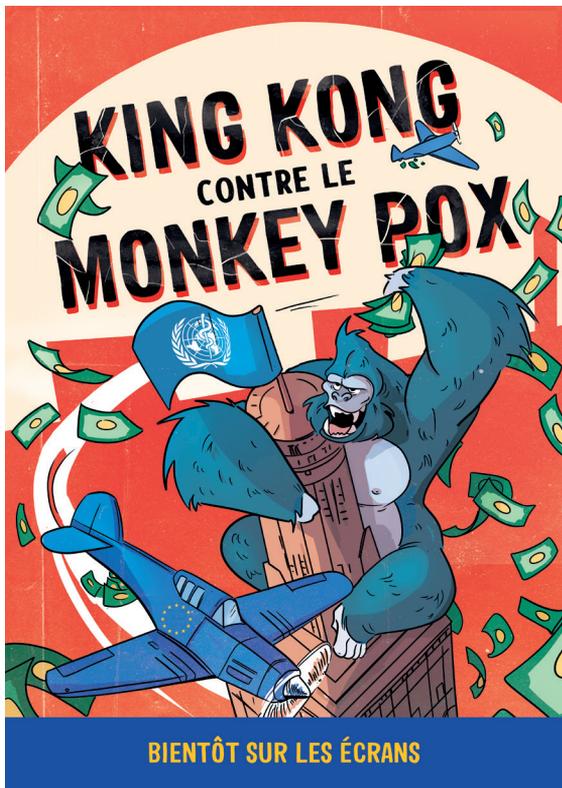
Semper 169

Notre table ronde sur la digitalisation montre le consensus et le volontarisme des pharmaciens et des médecins «prêts à œuvrer ensemble vers une solution avec tous les acteurs du terrain».

C'est au pied de la pile de dossiers qu'on voit le travail...

Sans cesse sur le métier...





Semper 171

Notre dessinatrice touche au grand art. L'OMS faisait son cinéma, nous lui offrons une affiche. Chacun choisira son King Kong, et les avions de chasse aux couleurs européennes larguent des dollars. Les mêmes que ceux de la dame au tapis rouge?

Semper 174

Fin d'année en fusées pour planète en fumée et populations enfumées, écrivions-nous dans l'édito du mois. L'idée jaillit: 2024, c'est l'année «Rocket Man». Même si Elton John ne pensait pas à Elon Musk en composant son titre. Ah, au fait: le dessin a vu le jour avant l'élection américaine.



Mais qui est Lama?

Cette question, vous nous la posez aussi. Lama est le «nom de crayon» de Lauriane Mölls, une jeune Franco-Allemande née un jour de solstice d'hiver à Luxembourg. Tout un symbole, ou lorsque la lumière fait naître une passion pour le dessin.

«J'ai grandi avec une passion pour le dessin, transmise par ma mère, directrice artistique puis professeure de dessin. Grâce à elle, j'ai toujours aimé créer», nous confie-t-elle.

Après des études de design à Paris, Lauriane a poursuivi un master à Florence, où elle «passait son temps à dessiner et à coller des Post-its remplis de petits personnages pour rythmer la vie des gens avec des billets drôles qui égayeraient leur journée».



Professionnellement, Lauriane a débuté dans une agence de packaging avant de rejoindre une grande agence de communication 360°, où elle a pu explorer tout ce qu'elle aime: le dessin, mais aussi le web, le branding et la photo.

Bref, tout ce qui la passionne et lui permet de ne jamais s'ennuyer.



Concert

Pascal Obispo

Incontournable de la chanson française, Pascal Obispo enchante le public depuis des décennies avec ses tubes intemporels et ses mélodies captivantes.

30 ans de carrière, ça mérite bien une célébration à la hauteur!

Après une tournée de Zénith à guichets fermés et une série de festivals, Pascal Obispo nous invite à découvrir «COR-RESPONDANCES», un tout nouveau show inédit qui promet de marquer les esprits.

Plongez dans une expérience intime et unique, où chaque note vous rapproche un peu plus de l'artiste. Redécouvrez ses grands classiques, dont

certains jamais interprétés sur scène, et laissez-vous emporter par les chansons qu'il a écrites pour ses amis ou pour des moments de pure émotion. Un rendez-vous incontournable pour les amateurs de musique et les fidèles de cet artiste d'exception.

**Samedi 22 février 2025 au CHAPITO du Casino 2000 à 20h30 -
Tarif: à partir de 69€ - casino2000.lu**

Exposition

Cerith Wyn Evans

Lueurs empruntées à METZ est la première exposition personnelle de Cerith Wyn Evans dans une institution française depuis sa monographie au Musée d'Art Moderne de Paris (ARC) en 2006. S'emparant du Forum et de la Galerie 3, l'artiste met en résonance des œuvres sonores et lumineuses, et élabore de rayonnantes scénographies. Des créations anciennes et d'autres plus récentes entrent en interaction tels des personnages de théâtre, produisant de nouveaux scénarios. Chacune reste singulière, et toutes sont orchestrées de telle sorte que l'exposition ne cesse de se transformer, comme animée par une vie intérieure.

**Au Centre Pompidou Metz jusqu'au
14 avril 2025 - centrepompidou-metz.fr**



©Bernard D'Alesandri

Concert

Jean-Louis Aubert

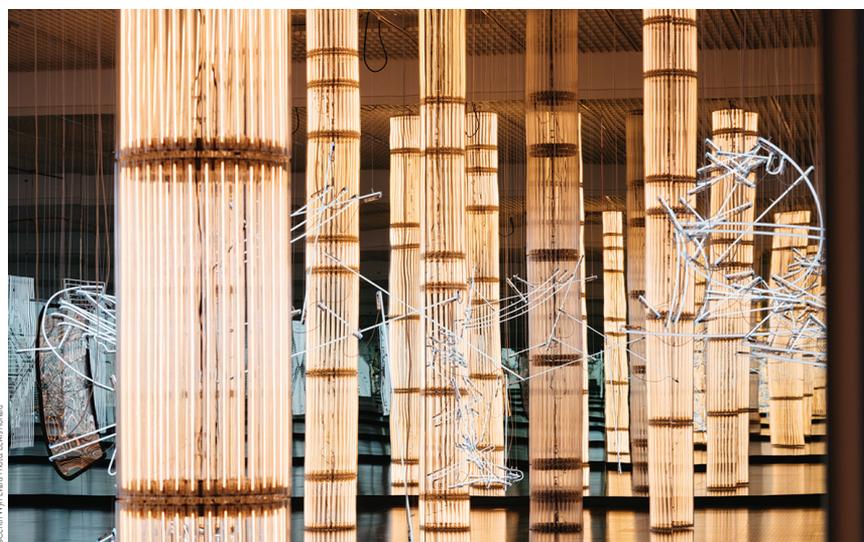
Après le succès de l'OLO Tour, où il se produisait seul en scène dans une formule intimiste et innovante, Jean-Louis Aubert signe un grand retour en 2025 avec PAFINITOUR.

Cette fois, l'artiste retrouve la magie du collectif, accompagné de son groupe, prêt à magnifier ses créations, qu'elles soient emblématiques ou inédites. Ce nouveau voyage musical est une plongée au cœur d'un répertoire riche et varié, mêlant les titres iconiques qui ont marqué des générations à des pépites plus confidentielles.

Son nouvel album, PAFINI, symbolise à la fois son envie de renouveau et l'ouverture à de nouvelles inspirations. À travers cet opus, Jean-Louis Aubert offre des textes intenses portés par des compositions audacieuses et résolument modernes.

Cette philosophie se déploiera sur scène avec une scénographie immersive et spectaculaire, reflet de la générosité d'un artiste dont la puissance scénique ne cesse de surprendre et de conquérir. Un rendez-vous à ne pas manquer pour tous les amoureux de musique et de poésie.

**Vendredi 7 mars 2025 à 20 h au
Galaxie d'Amnéville - label-ln.fr**



©Cerith Wyn Evans Photo: Louis Bourd

Janvier 2025

Mercredi 22 janvier 2025 de 16h à 19h15 JOURNÉE D'ÉTHIQUE 2025

Thème: Vulnérabilité, la relation soignant-soigné

Lieu: Amphithéâtre du CHL

Info: chl.lu

Mardi 28 et jeudi 30 janvier de 12h à 15h JOURNÉES DE SENSIBILISATION AU DON DE MOELLE

Info: hopitauxschuman.lu

Mercredi 29 janvier 2025 de 19h à 22h SOIRÉE DE FORMATION EN NÉPHROLOGIE

Orateurs: Dr Philippe Braconnier, Dr Ron Regenauer, Dr Eric Schmit, Dr Daniel Weis, Médecins-spécialistes en néphrologie

Lieu: CHdN Ettelbruck, 120 avenue Salenty, L-9080 Ettelbruck

Info: alformec.lu



Wasabee
Health Solution

Réinventez l'attente

Février 2025

Samedi 8 février 2025 DES GUIDELINES À LA PRATIQUE 12^{ÈME} ÉDITION



Thèmes: Maladies artérielles périphériques et maladies aortiques, Prof. S Kownator

Syndrome coronarien chronique, Dr B. Pereira

Fibrillation auriculaire, Dr P. Leitz

Hypertension, Dr J. Huart

Lieu: Cercle Cité, 3 rue Genistre, Luxembourg-ville

Inscription: secretariat@slcardio.lu

ou par téléphone au 621 19 16 92

pour le 5 février au plus tard

Info: www.slcardio.lu



Mars 2025

Mardi 11 mars 2025 de 19h à 20h30 MISSION HUMANITAIRE AUX ENFANTS DU VIETNAM: TRAITEMENT CHIRURGICAL DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET DES SÉQUELLES TRAUMATIQUES DES ENFANTS DEPUIS 2006 (HYBRIDE)

Lieu: Hôpital Kirchberg - Auditoire Hôpital Kirchberg, 1^{er} étage

Info: hopitauxschuman.lu

Mercredi 12 mars LET'S TALK ABOUT SEX! LES DROITS SEXUELS ET LES VIOLENCES

Lieu: Fedas - Info: cesas.lu

Mardi 18 mars LET'S TALK ABOUT SEX! PUBERTÉ ET ANATOMIE

Lieu: Planning familial, 6-10 rue de la fonderie, L-1531 Luxembourg

Info: cesas.lu

Avril 2025

Mardi 22 avril 2025 de 19h à 20h30 POURQUOI LA PROTHÈSE D'ÉPAULE EST MOINS POPULAIRE QUE LA PROTHÈSE DE HANCHE À RÉSULTAT COMPARABLE? (HYBRIDE)

Lieu: Hôpital Kirchberg - Auditoire Hôpital Kirchberg, 1^{er} étage

Info: hopitauxschuman.lu

Novembre 2025

Novembre 2025 JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE ET TRANSLATIONNELLE



Info: www.lih.lu



Vous avez un événement ou une conférence à annoncer? Envoyez toutes les informations sans plus attendre à: agenda@semper.lu

BONNES RÉOLUTIONS



Rédaction
redaction@semper.lu

Régie commerciale
sales@semper.lu

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.



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

DSB Communication s.a.
25, rue de Waltzing - L-8478, Eischen
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743
Editeur responsable: Dr Eric Mertens

www.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.



En savoir plus
sur VEOZA™?

Scanner le code QR



FIGHT *the* FIRE

Un nouveau traitement non hormonal contre les SVM^{1*}

(bouffées de chaleur et sueurs nocturnes)

SVM* = symptômes vasomoteurs

VEOZA™
fézolinetant

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. VEOZA™ est soumis à une prescription médicale.

¹ Le RCP complet et prix peuvent être consultés via www.astellas.com/be/fr/products

E.R.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas Pharma B.V. Medialaan 50, 1800 Vilvoorde, België

ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ 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. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Vezoza 45 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each film-coated tablet contains 45 mg of fezolinetant. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet (tablet). Round, light red tablets (approximately 7 mm diameter x 3 mm thickness), debossed with the company logo and '645' on the same side. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** Vezoza is indicated for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause (see section 5.1). **4.2 Posology and method of administration** **Posology** The recommended dose is 45 mg once daily. Benefit of long-term treatment should be periodically assessed since the duration of VMS can vary by individual. *Missed dose* If a dose of Vezoza is missed or not taken at the usual time, the missed dose should be taken as soon as possible, unless there is less than 12 hours before the next scheduled dose. Individuals should return to the regular schedule the following day. *Elderly* Fezolinetant has not been studied for safety and efficacy in women initiating Vezoza treatment over 65 years of age. No dose recommendation can be made for this population. *Hepatic impairment* No dose modification is recommended for individuals with Child-Pugh Class A (mild) chronic hepatic impairment (see section 5.2). Vezoza is not recommended for use in individuals with Child-Pugh Class B (moderate) or C (severe) chronic hepatic impairment. Fezolinetant has not been studied in individuals with Child-Pugh Class C (severe) chronic hepatic impairment (see section 5.2). *Renal impairment* No dose modification is recommended for individuals with mild (eGFR 60 to less than 90 ml/min/1.73 m²) or moderate (eGFR 30 to less than 60 ml/min/1.73 m²) renal impairment (see section 5.2). Vezoza is not recommended for use in individuals with severe (eGFR less than 30 ml/min/1.73 m²) renal impairment. Fezolinetant has not been studied in individuals with end-stage renal disease (eGFR less than 15 ml/min/1.73 m²) and is not recommended for use in this population (see section 5.2). *Paediatric population* There is no relevant use of Vezoza in the paediatric population for the indication of moderate to severe VMS associated with menopause.

Method of administration Vezoza should be administered orally once daily at about the same time each day with or without food and taken with liquids. Tablets are to be swallowed whole and not broken, crushed, or chewed due to the absence of clinical data under these conditions. **4.3 Contraindications** - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. - Concomitant use of moderate or strong CYP1A2 inhibitors (see section 4.5). - Known or suspected pregnancy (see section 4.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** **Medical examination/consultation** Prior to the initiation or reinstatement of Vezoza, a careful diagnosis should be made, and complete medical history (including family history) must be taken. During treatment, periodic check-ups must be carried out according to standard clinical practice. **Liver disease** Vezoza is not recommended for use in individuals with Child-Pugh Class B (moderate) or C (severe) chronic hepatic impairment. Women with active liver disease or Child-Pugh Class B (moderate) or C (severe) chronic hepatic impairment have not been included in the clinical efficacy and safety studies with fezolinetant (see section 4.2) and this information cannot be reliably extrapolated. The pharmacokinetics of fezolinetant has been studied in women with Child-Pugh Class A (mild) and B (moderate) chronic hepatic impairment (see section 5.2). Monitoring of liver function in women with known or suspected hepatic disorder is advised during treatment. **ALT and AST elevations** Elevations in serum alanine aminotransferase (ALT) levels at least 3 times the upper limit of normal (ULN) occurred in 2.1% of women receiving fezolinetant compared to 0.8% of women receiving placebo. Elevations in serum aspartate aminotransferase (AST) levels at least 3 times the ULN occurred in 1.0% of women receiving fezolinetant compared to 0.4% of women receiving placebo (see section 4.8). ALT and/or AST elevations were not accompanied by an increase in bilirubin (greater than two times the ULN, i.e., there were no cases of Hy's law) with fezolinetant. Women with ALT or AST elevations were generally asymptomatic. Transaminase levels returned to pre-treatment levels (or close to these) without sequelae with dose continuation, and upon dose interruption, or discontinuation. Acute liver test abnormalities may necessitate the discontinuation of Vezoza until the liver tests return to normal. **Known or previous breast cancer or oestrogen-dependent malignancies** Women undergoing oncologic treatment (e.g., chemotherapy, radiation therapy, anti-hormone therapy) for breast cancer or other oestrogen-dependent malignancies have not been included in the clinical studies. Therefore, Vezoza is not recommended for use in this population as the safety and efficacy are unknown. Women with previous breast cancer or other oestrogen-dependent malignancies and no longer on any oncologic treatment have not been included in the clinical studies. A decision to treat these women with Vezoza should be based on a benefit-risk consideration for the individual. **Concomitant use of hormone replacement therapy with oestrogens (local vaginal preparations excluded)** Concomitant use of fezolinetant and hormone replacement therapy with oestrogens has not been studied, and therefore concomitant use is not recommended.

Seizures or other convulsive disorders Fezolinetant has not been studied in women with a history of seizures or other convulsive disorders. There were no cases of seizures or convulsive disorders during clinical studies. A decision to treat these women with Vezoza should be based on a benefit-risk consideration for the individual. **4.8 Undesirable effects** **Summary of the safety profile** The most frequent adverse reactions with fezolinetant 45 mg were diarrhoea (3.2%) and insomnia (3.0%). There were no serious adverse reactions reported at an incidence greater than 1% across the total study population. On fezolinetant 45 mg, four serious adverse reactions were reported. The most serious adverse reaction was an event of endometrial adenocarcinoma (0.1%). The most frequent adverse reactions leading to dose discontinuation with fezolinetant 45 mg were alanine aminotransferase (ALT) increased (0.3%) and insomnia (0.2%). **Tabulated list of adverse reactions** The safety of fezolinetant has been studied in 2203 women with VMS associated with menopause receiving fezolinetant once daily in phase 3 clinical studies. Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category in each system organ class. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); very rare (< 1/10000); and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1. Adverse reactions for fezolinetant 45 mg

MedDRA system organ class (SOC)	Frequency category	Adverse reaction
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, Abdominal pain
Investigations	Common	Alanine aminotransferase (ALT) increased, Aspartate aminotransferase (AST) increased

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/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten / Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.fagg.be / www.afmps.be **Ardeling** Vigilantie / Division Vigilance: Website / Site internet: www.eenbiwwerkingmelden.be/ / [www.notifierunefetindesirable.be](mailto:adr@fagg.afmps.be) e-mail: adr@fagg.afmps.be **Nederland** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl **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 **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** Pharmacotherapeutic group: Other gynaecologicals, other gynaecologicals, ATC code: G02CX06. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/23/1771/001 EU/1/23/1771/002 EU/1/23/1771/003 EU/1/23/1771/004 **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 04/2024 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. Delivery Status: subject to medical prescription. Astellas Pharma B.V., NL: Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

astellas

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Kerendia 20 mg comprimés pelliculés - COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de finérénone. Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydraté). Kerendia 20 mg comprimés pelliculés - Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finérénone. Excipient à effet notable : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydraté). FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé (comprimé) Kerendia 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 10 » sur une face et « F1 » sur l'autre. Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 20 » sur une face et « F1 » sur l'autre. INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques : - Kerendia est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2. Pour les résultats d'études concernant les événements rénaux et cardiovasculaires, voir rubrique 5.1. Posologie et mode d'administration : Posologie : La dose cible recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour. Instauration du traitement. Le taux de potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doivent être mesurés pour déterminer si le traitement par finérénone peut être instauré et pour déterminer la dose à l'initiation. Si le taux de potassium sérique est $\leq 4,8$ mmol/L, le traitement par finérénone peut être instauré. Pour la surveillance du potassium sérique, voir le paragraphe « Poursuite du traitement » ci-dessous. Si le taux de potassium sérique est compris entre $> 4,8$ et $\leq 5,0$ mmol/L, l'instauration du traitement par finérénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon les caractéristiques et les taux de potassium sérique du patient. Si le taux de potassium sérique est $> 5,0$ mmol/L, le traitement par finérénone ne doit pas être instauré. La dose recommandée de finérénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1. Tableau 1 : Instauration du traitement par finérénone et dose recommandée à l'initiation : DFGe (mL/min/1,73 m²) : Dose initiale (une fois par jour) : ≥ 60 : 20 mg ; ≥ 25 , < 60 : 10 mg ; < 25 : Instauration non recommandée. Poursuite du traitement. Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par finérénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finérénone peut être poursuivi et si un ajustement de la dose est nécessaire). Par la suite, le potassium sérique doit être de nouveau mesuré à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient. Tableau 2 : Poursuite du traitement par finérénone et ajustement de la dose. Dose actuelle de finérénone (une fois par jour) : 10 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $\leq 4,8$: Augmenter la dose de finérénone à 20 mg une fois par jour* ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $> 4,8$ à $\leq 5,5$: Poursuivre à la dose de 10 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $> 5,5$: Interrompre le traitement par finérénone. Envisager la reprise du traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est $\leq 5,0$ mmol/L. Dose actuelle de finérénone (une fois par jour) : 20 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $\leq 4,8$: Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $> 4,8$ à $\leq 5,5$: Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $> 5,5$: Interrompre le traitement par finérénone. Prendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour si le DFGe a diminué de plus de 30 % par patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il se souvient de la même journée. Le patient ne doit pas oublier. Populations particulières : Patients âgés chez les patients âgés. Insuffisance rénale : dont le DFGe est < 25 mL/min/1,73 m², le instaure compte tenu des données cliniques patients dont le DFGe est ≥ 15 mL/min/1,73 m², avec des ajustements de dose en fonction du mesuré 4 semaines après l'instauration du peut être augmentée afin d'atteindre la dose par finérénone ne doit pas être instauré. Aucune insuffisance hépatique modérée : Aucun insuffisance hépatique modérée : Aucun surveillance plus étroite du potassium caractéristiques du patient, doit être envisagée légère : Aucun ajustement de la dose initiale n'est les patients prenant de la finérénone de manière modérés du CYP3A4, des suppléments de triméthoprime/sulfaméthoxazole, une qui sera adaptée en fonction des caractéristiques relatives au traitement par finérénone doivent Poursuite du traitement » dans la rubrique « traitement par finérénone peut être nécessaire l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole fonction du poids corporel n'est nécessaire de la finérénone chez les enfants et les encore établies. Aucune donnée n'est Les comprimés peuvent être pris avec un verre doivent pas être pris avec du pamplemousse comprimés : Pour les patients incapables Kerendia peuvent être écrasés et mélangés à compote de pommes, immédiatement avant Hypersensibilité à la substance active ou à l'un inhibiteurs puissants du CYP3A4 p. ex, nelfinavir, le cobicistat, la clarithromycine, d'Addison. Effets indésirables : Résumé du fréquemment rapporté pendant le traitement le paragraphe ci-dessous « Description de Tableau des effets indésirables : La sécurité de la rénale chronique (MRC) et de diabète de type phase III FIDELIO-DKD (néphropathie diabétique) 2.827 patients ont reçu la finérénone (10 ou 20 traitement moyenne de 2,2 ans. Dans l'étude finérénone (10 ou 20 mg une fois par jour) 2,9 ans. Les effets indésirables observés sont selon les classes de systèmes ou d'organes de la effets indésirables sont regroupés en fonction de Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, indéterminée (ne peut être estimée sur la base indésirables Troubles du métabolisme et de Fréquent : Hyponatémie - Hyperuricémie - Affections de la peau et du tissu sous-cutané - de filtration glomérulaire diminué - Peu fréquent effets indésirables : Hyperkaliémie. Dans les FIGARO-DKD des événements d'hyperkaliémie par finérénone contre 6,9 % des patients ayant mmol/L du taux de potassium sérique moyen, du premier mois de traitement dans le groupe restée stable par la suite. Chez les patients traités d'hyperkaliémie étaient d'intensité légère événements graves d'hyperkaliémie ont été finérénone (1,1 %) que dans le groupe placebo $> 5,5$ mmol/L et $> 6,0$ mmol/L ont été rapportées finérénone et chez 7,4 % et 1,2 % des patients l'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt définitif du finérénone contre 0,6 % des patients du groupe dans le groupe finérénone étaient de 0,9 % recommandations précises, voir les rubriques 4.2 des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des chez 4,6 % des patients traités par finérénone Chez 3 patients ($< 0,1$ %), le traitement par de l'hypotension. Les hospitalisations pour recevant la finérénone ou le placebo ($< 0,1$ %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements d'hypotension étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 2-4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 1-2 mm Hg au 1er mois, restant stables par la suite. Hyperuricémie Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hyperuricémie ont été rapportés chez 5,1 % des patients traités par finérénone contre 3,9 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les événements observés étaient non graves et ils n'ont pas entraîné d'arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu la finérénone. Une augmentation de 0,3 mg/dL du taux sérique moyen d'acide urique, par rapport à l'inclusion, a été observée dans le groupe finérénone comparé au groupe placebo jusqu'à 16 mois, qui s'est ensuite atténuée au fil du temps. S'agissant des événements de goutte rapportés, aucune différence n'a été observée entre le groupe finérénone et le groupe placebo (3,0 %). Débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements de diminution du DFG ont été rapportés chez 5,3 % des patients traités par finérénone contre 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements de diminution du DFG ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été identiques chez les patients ayant reçu la finérénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG dans le groupe finérénone ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ($< 0,1$ %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finérénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m² en moyenne) qui s'est atténuée au fil du temps comparé au groupe placebo. Cette diminution semblait réversible pendant la poursuite du traitement. Hémoglobine diminuée. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, la finérénone était associée à une diminution absolue, corrigée par rapport au placebo (6,1 %), de 0,15 g/dL du taux moyen d'hémoglobine et de 0,5 % du taux moyen de l'hématocrite après 4 mois de traitement. Les anémies rapportées ont été comparables chez les patients traités par finérénone (6,5 %) et ceux ayant reçu le placebo (6,1 %). La fréquence des événements graves d'anémie était faible chez les patients ayant reçu la finérénone et chez ceux ayant reçu le placebo (0,5 %). Les modifications au niveau des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient transitoires et ont atteint des niveaux comparables à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo après environ 24-32 mois. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97-1000 Bruxelles Maddou, Site internet: www.nofiturfneffetindesirable.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 DELIVRANCE : Sur prescription médicale- TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Bayer AG-51368 Leverkusen-Allemagne. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés : EU/121/1616/001-005, Kerendia 20 mg comprimés pelliculés : EU/121/1616/006-010. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION : Date de première autorisation : 16 février 2022. DATE DE MISE À 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. Date last revised: 13-01-2023 - PP-KER-BE-0063-1

	Prix public	Assurés ordinaires	Assurés préférentiels
Kerendia® 10mg, 28 comp.	71,25€	12,10€	8,00€
Kerendia® 10mg, 98 comp.	224,74€	15,00€	9,90€
Kerendia® 20mg, 28 comp.	71,25€	12,10€	8,00€
Kerendia® 20mg, 98 comp.	224,74€	15,00€	9,90€



UN SEUL GESTE PEUT CHANGER LE RÉSULTAT

Efficacité démontrée sur le plan cardio-rénal

Réduire le risque d'événements CV et ralentir la progression de la MRC^{1,2}

Profil d'effets secondaires favorable

Pas d'augmentation de la gynécostomie* par rapport au placebo^{1,2}

Différenciation

Le premier et le seul antagoniste sélectif non stéroïdien des RMA pour le traitement de la MRC associée au DT2.^{1,2}

Simple
Ajouter 1 comprimé par jour au traitement existant*

1 dd

L'INDICATION: Kerendia® est indiqué pour le traitement de la MRC (avec albuminurie) associée au diabète de type 2 chez l'adulte

DÉCOUVRIR LE SITE WEB



Références: 1. SmPC Kerendia® (finerenon), 02/2023 (10, 20 mg) 2. Bakris GL, et al. FIDELIO-DKD Investigators. N Engl J Med 2020;383(23):2219-2229 + appendix

*Seuls 6 patients sur 2 830 dans chaque groupe sou raient de gynécostomie (0,2 %)

MRC = Maladie rénale chronique, CV = cardiovasculaire, DT2 = diabète de type 2, MR = minéralocorticoïde récepteur

rapport à la dernière mesure. Dose oubliée : Le rend compte de son oubli, mais uniquement au pas prendre 2 doses pour compenser la dose : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire instauration du traitement - Chez les patients traitement par finérénone ne doit pas être limitée. Poursuite du traitement - Chez les le traitement par finérénone peut être poursuivi taux de potassium sérique. Le DFGe doit être traitement pour déterminer si la dose initiale quotidienne recommandée de 20 mg (voir le rubrique « Posologie » et le tableau 2). Compte traitement par finérénone doit être arrêté chez rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²). insuffisance hépatique sévère : Le traitement par donnée n'est disponible. Patients présentant une ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. sérique, qui sera adaptée en fonction des Patients présentant une insuffisance hépatique nécessaire. Médicaments concomitants : Chez concomitante avec des inhibiteurs faibles ou potassium, du triméthoprime ou l'association surveillance plus étroite du potassium sérique, du patient, doit être envisagée. Les décisions être prises conformément au tableau 2 (« Posologie »). Une interruption temporaire du si le patient doit prendre du triméthoprime ou Poids corporel : Aucun ajustement de dose en Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas disponible. Mode d'administration : Voie orale - d'eau, avec ou sans aliment. Les comprimés ne ou du jus de pamplemousse. Écrasement des d'avalier les comprimés entiers, les comprimés de l'eau ou à des aliments mous, tels que de la la prise par voie orale. Contre-indications : des excipients. Traitement concomitant par des l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le la tétrahydrozole, la néfazodone, Maladie profil de sécurité : Effet indésirable le plus par finérénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir ceratins effets indésirables, Hyperkaliémie ». finérénone chez les patients atteints de maladie 2 (DT2) a été évaluée dans 2 études pivots de et FIGARO-DKD. Dans l'étude FIDELIO-DKD, mg une fois par jour pendant une durée de FIGARO-DKD, 3.683 patients ont reçu la pendant une durée de traitement moyenne de répertoriés dans le tableau 3. Ils sont classés base de données MedDRA et par fréquence. Les leur fréquence, par ordre de gravité décroissante. fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence des données disponibles). Tableau 3 : Effets la nutrition - Très fréquent : Hyperkaliémie ; Affections vasculaires - Fréquent : Hypotension - Fréquent : Prurit - Investigations Fréquent : Débit : Hémoglobine diminuée. Description de certains données poolées des études FIDELIO-DKD et ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités reçu le placebo. Une augmentation de 0,17 par rapport à l'inclusion, a été observée au cours finérénone comparé au groupe placebo, qui est par finérénone, la majorité des événements à modérée et se sont ensuite résolus. Les rapportés plus fréquemment dans le groupe (0,2 %) Des concentrations de potassium sérique chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par ayant reçu le placebo, respectivement. traitement chez 1,7 % des patients traités par placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie contre 0,2 % dans le groupe placebo. Pour des et 4,4. Hypotension. Dans les données poolées événements d'hypotension ont été rapportés contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. finérénone a été arrêté définitivement en raison hypotension ont été identiques chez les patients

