

Semper

LUXEMBOURG

Aging people: la notion de fragilité

EXPERT DU MOIS



Dr Laurent Le Saint
Psychiatre gériatrique

HÉPATITE C

Interview du Docteur
Jules Hoffelt

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Les débuts du congé
de maternité

EVASION

Tentations au cœur du Luberon



Une **approche simple**
pour **vos patients BPCO**
qui **souffrent de dyspnée**
et qui présentent
un **risque élevé**
d'exacerbations^{1,2,3}

Conditionnement	Prix public
Relvar® Ellipta® 92/22 mcg	48,01€
Incruse® 30 doses	43,11€
Incruse® 3x30 doses (à partir d'octobre)	104,07€

*J'ai retrouvé
mon second souffle^{4,5}*

Incruse® & Relvar® Ellipta® 92/22 mcg
offrent aux patients qui ont besoin d'une **trithérapie** :

- la **possibilité de mieux respirer**^{1,4,5}
- la **réduction du risque d'exacerbations**^{* 2,6}
- un **schéma simple d'administration** :
1x/jour avec **2 inhalateurs** du **même type**^{1,2,7}

Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés avec Incruse® étaient la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures¹. Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés avec Relvar® étaient les maux de tête et la rhinopharyngite². Comme d'autres médicaments contenant des ICS, il y a un risque accru de pneumonie pour les patients BPCO traités par Relvar®². Le profil d'effets indésirables d'Incruse® & Relvar® Ellipta® 92/22 mcg est similaire à celui de l'association placebo & Relvar® Ellipta® 92/22 mcg⁴.

INCRUSE®
umeclidinium



RELVAR® ELLIPTA®
fluticasone furoate/vilanterol

* Prouvée pour Relvar® Ellipta® seul.

RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au **Résumé des Caractéristiques du Produit** pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables ». **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Relvar Ellipta 922 microgrammes/22 microgrammes poudres pour inhalation, en récipient unidose EU/113/886/001 - EU/113/886/002 Relvar Ellipta 184 microgrammes/22 microgrammes poudres pour inhalation, en récipient unidose EU/113/886/004 - EU/113/886/005 - EU/113/886/006 **Classe pharmacothérapeutique** : Médicaments adrénergiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, Code ATC: R03AK10 **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (au niveau de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorinate) ce qui correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 100 microgrammes de furoate de fluticasone et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorinate). Chaque inhalation délivre une dose (au niveau de l'embout buccal) de 184 microgrammes de furoate de fluticasone et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorinate) ce qui correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 200 microgrammes de furoate de fluticasone et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorinate). **Exciipients à effet notoire** : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **Indications thérapeutiques** **Asthme** Relvar Ellipta est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action est justifiée ; chez des patients insuffisamment contrôlés par une corticostéroïde inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée, à la demande. **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)** Relvar Ellipta est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. **Posologie et mode d'administration** **Posologie Asthme Adultes et adolescents de 12 ans et plus** : Une inhalation de Relvar Ellipta 9222 microgrammes une fois par jour ou une inhalation de Relvar Ellipta 18422 microgrammes une fois par jour. Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 15 minutes qui suivent l'inhalation de Relvar Ellipta. Cependant, il conviendra de les informer qu'une utilisation quotidienne est nécessaire pour contrôler les symptômes de l'asthme et que le traitement doit être poursuivi même en cas de disparition des symptômes. Si les symptômes surviennent entre les prises, un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé pour obtenir un soulagement immédiat. Une dose initiale de 9222 microgrammes de Relvar Ellipta doit être envisagée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin de doses faibles à moyennes de corticostéroïdes inhalés associées à un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Si cette dose apparaît insuffisante pour le contrôle de l'asthme, la dose peut être augmentée à 18422 microgrammes ce qui pourrait améliorer le contrôle de l'asthme. Les patients doivent être régulièrement évalués par un professionnel de santé afin de s'assurer que le dosage de furoate de fluticasone/vilanterol qu'ils reçoivent reste optimal. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace avec laquelle le contrôle des symptômes est maintenu. Relvar Ellipta 18422 microgrammes doit être envisagé pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin d'une dose plus élevée de corticostéroïde inhalée associée à un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Chez les patients asthmatiques, il convient d'utiliser le dosage de Relvar Ellipta contenant la dose de furoate de fluticasone (FF) appropriée à la sévérité de leur maladie. Dans l'asthme, le furoate de fluticasone (FF) 100 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au propionate de fluticasone (PF) 250 microgrammes deux fois par jour tandis que le FF 200 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au PF 500 microgrammes deux fois par jour. **Enfants de moins de 12 ans** : La sécurité et l'efficacité de Relvar Ellipta chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies dans l'asthme. Aucune donnée n'est disponible. **BPCO Adultes âgés de 18 ans et plus** : Une inhalation de Relvar Ellipta 9222 microgrammes une fois par jour, Relvar Ellipta 18422 microgrammes n'est pas indiquée chez les patients atteints de BPCO. Relvar Ellipta 18422 microgrammes n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à Relvar Ellipta 9222 microgrammes dans la BPCO alors qu'il existe un risque potentiel accru de pneumonie et d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 15 à 17 minutes suivant l'inhalation de Relvar Ellipta. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Relvar Ellipta dans la population pédiatrique dans l'indication BPCO. **Populations spéciales. Personnes âgées (>65 ans)** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population. **Insuffisance hépatique** Des études menées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère ont montré une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone (à la fois de la C_{max} et de l'ASC). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison du risque plus important d'effets indésirables systémiques liés aux corticoïdes dans cette population. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la dose maximale est de 9222 microgrammes (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Mode d'administration** Relvar Ellipta s'administre par voie inhalée uniquement. Il doit être administré chaque jour au même moment de la journée. La décision du moment de la prise, matin ou soir, est laissée à l'appréciation du médecin. En cas d'oubli d'une prise, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain. Si l'inhalateur est conservé dans un réfrigérateur, il doit rester pendant au moins une heure à température ambiante avant d'être utilisé. Après inhalation, le patient doit se rincer la bouche avec de l'eau sans avaler. Lors de la première utilisation de l'inhalateur, il n'est pas nécessaire de vérifier au préalable le bon fonctionnement du dispositif et il n'y a pas de manipulation particulière à réaliser. Les instructions doivent être suivies étape par étape. Le dispositif pour inhalation Ellipta est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Une fois la barquette ouverte, le sachet dessiccant doit être jeté. Le patient devra être informé qu'il ne doit sortir son inhalateur de sa barquette que lorsqu'il est prêt à inhaler une dose. Lorsque l'inhalateur est sorti de sa barquette, il est en position « fermée ». La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé est de 6 semaines à compter de la date d'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être éliminée après la première ouverture. Les instructions étape par étape de l'inhalateur Ellipta 30 doses ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses. **Instruction d'utilisation A lire avant de prendre ce médicament** Si le couvercle du dispositif Ellipta est ouvert puis fermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation. Il est impossible de prendre accidentellement trop de médicament ou une dose double en une seule inhalation. **Comment préparer une dose** Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. **Ne pas secouer l'inhalateur**. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche 1 dose en moins pour le confirmer. Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le « clic », il ne délivrera pas de dose. Il faut le rapporter au pharmacien. **Comment prendre la dose** Eloigner l'inhalateur de la bouche et expirer autant que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur. Serfer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Ne pas bloquer la grille d'aération avec les doigts. Prendre une inspiration longue, profonde et régulièrement pendant au moins 3-4 secondes. Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne pas sentir ni le produit ni son goût alors que l'inhalateur a été correctement utilisé. **Fermer l'inhalateur et rincer la bouche** Pour nettoyer l'embout buccal, utiliser un chiffon sec avant de fermer le couvercle. Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvire l'embout buccal. Rincer la bouche après avoir utilisé l'inhalateur. Cela permettra de réduire la probabilité de développer des effets indésirables tels qu'une irritation/douleur de la bouche ou de la gorge. **Contre-indications** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Détérioration de la maladie** L'association furoate de fluticasone/vilanterol ne doit pas être utilisée pour traiter les crises d'asthme ou une exacerbation aiguë de BPCO, dans ces situations il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée. Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée et à action rapide pour soulager les symptômes indique une détérioration de la maladie. Dans ce cas, le patient doit consulter son médecin. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par furoate de fluticasone/vilanterol pour leur asthme ou leur BPCO sans demander un avis médical, les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. Des événements indésirables liés à l'asthme et des exacerbations peuvent survenir au cours du traitement avec le furoate de fluticasone/vilanterol. Les patients devront poursuivre leur traitement et consulter un médecin si les symptômes de l'asthme persistent ou s'aggravent après l'initiation du traitement par Relvar Ellipta. **Bronchospasme paradoxal** Un bronchospasme paradoxal peut survenir, caractérisé par une augmentation des sifflements immédiatement après administration. Il doit être traité immédiatement avec un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée par voie inhalée. Il convient alors de cesser immédiatement l'administration de Relvar Ellipta, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un autre traitement. **Effets cardiovasculaires** Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) peuvent être observés avec les médicaments sympathomimétiques dont fait partie Relvar Ellipta. Par conséquent, le furoate de fluticasone/vilanterol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire grave ou des troubles du rythme cardiaque, une thyrotoxicose, une hypokaliémie non corrigée ou chez les patients ayant des facteurs de risques d'hypokaliémie. **Patient présentant une insuffisance hépatique** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, le dosage 9222 microgrammes de Relvar Ellipta doit être utilisé et une surveillance des effets indésirables systémiques liés à la corticostéroïde doit être instaurée. **Effets systémiques liés à la corticostéroïde** Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticostéroïde inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste plus faible qu'au cours d'une corticostéroïde orale. Les effets systémiques possibles sont un syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale, une diminution de la densité minérale osseuse, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte et un glaucome et plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Le furoate de fluticasone/vilanterol doit être administré avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire ou chez les patients atteints d'infections chroniques ou non traitées. **Hyperglycémie** Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. **Pneumonie** chez les patients atteints de BPCO. Une augmentation des cas de pneumonie a été observée chez des patients atteints de BPCO traités par furoate de fluticasone/vilanterol. Il a également été observé une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie ayant entraîné une hospitalisation. Certains de ces cas de pneumonies ont été d'évolution fatale (voir rubrique « Effets indésirables »). Les médecins doivent rester vigilants sur la survenue possible d'une pneumonie chez les patients atteints de BPCO car les manifestations cliniques de ce type d'infection et celles d'une exacerbation sont souvent confondues. Les facteurs de risque des pneumonies chez les patients atteints de BPCO traités par furoate de fluticasone/vilanterol sont : les fumeurs, les patients avec des antécédents de pneumonie, les patients ayant un indice de masse corporelle < 25 kg/m² et les patients avec un VEMS < 50% de la valeur théorique (Volume expiratoire maximal par seconde). Ces facteurs doivent être pris en considération en cas de prescription de furoate de fluticasone/vilanterol et le traitement doit être reconsidéré si une pneumonie survient. Relvar Ellipta 18422 microgrammes n'est pas indiquée chez les patients atteints de BPCO. La dose 18422 microgrammes n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la dose 9222 microgrammes, alors que le risque potentiel d'effets indésirables systémiques liés à la corticostéroïde est augmenté (voir rubrique « Effets indésirables »). L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme était fréquente à la posologie la plus élevée. L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme traités par le furoate de fluticasone/vilanterol 18422 microgrammes était numériquement plus élevée comparativement à ceux recevant le furoate de fluticasone/vilanterol 9222 microgrammes ou un placebo (voir rubrique « Effets indésirables »). Aucune facture de risque n'a été identifiée. **Exciipients** Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** La fréquence des effets indésirables associés au furoate de fluticasone/vilanterol a été déterminée sur les données issues d'un large programme clinique dans l'asthme et la BPCO. Dans le programme de développement clinique dans l'asthme, un total de 7034 patients ont été considérés pour l'analyse regroupée des effets indésirables. Dans le programme de développement clinique dans la BPCO, un total de 6237 sujets ont été considérés pour l'analyse regroupée des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le furoate de fluticasone et vilanterol étaient les céphalées et les rhinopharyngites. À l'exception de la pneumonie et des fractures, le profil de tolérance était semblable chez les patients souffrant d'asthme et de BPCO. Au cours des études cliniques, la pneumonie et les fractures osseuses étaient plus fréquemment observées chez les patients atteints de BPCO. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets secondaires sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquente (>1/10), fréquente (>1/10 et <1/10), peu fréquent (>1/100 et <1/10), rare (>1/1000 et <1/100) et très rare (<1/1000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité. **Classe organe** : Infections et Infestations **Effets indésirables** : Pneumonie* Infection respiratoire haute, Bronchite, Grippe, Candidose buccale et pharyngée **Fréquence** : Fréquent. **Classe organe** : Troubles du système immunitaire **Effets indésirables** : Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angioedème, éruption et urticaire. **Fréquence** : Rare. **Classe organe** : Troubles du système nerveux. Céphalée **Fréquence** : Très fréquent. **Classe organe** : Troubles cardiaques **Effets indésirables** : Extrasystoles **Fréquence** : Peu fréquent. **Effets indésirables** : Palpitations **Fréquence** : Rare. **Effets indésirables** : Tachycardie **Fréquence** : Rare. **Classe organe** : Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux **Effets indésirables** : Rhinopharyngite **Fréquence** : Très fréquent. **Effets indésirables** : Douleur pharyngée **Fréquence** : Fréquent. **Effets indésirables** : Douleur thoracique **Fréquence** : Fréquent. **Effets indésirables** : Pharyngite, Rhinite, Toux Dysphonie **Classe organe** : Troubles gastro-intestinaux **Effets indésirables** : Douleur abdominale **Fréquence** : Fréquent. **Classe organe** : Troubles musculo-squelettiques et systémiques **Effets indésirables** : Arthralgie **Fréquence** : Fréquent. **Effets indésirables** : Douleur dorsale Fractures** **Classe organe** : Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Effets indésirables** : Fièvre **Fréquence** : Fréquent. * ** voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés **Description des effets indésirables sélectionnés** **Pneumonie** Dans une analyse groupée de deux études menées sur 1 an chez des patients atteints de BPCO ayant eu un épisode d'exacerbation de BPCO l'année précédente (n = 3255), le nombre de pneumonies était de 979/1000 patient-années dans le groupe FFVI 18422, de 857/1000 patient-années dans le groupe FFVI 9222 et de 423/1000 patient-années dans le groupe VI 22. Pour les pneumonies sévères, le nombre d'événements correspondant dans chacun des groupes était respectivement de 33,6/1000 patient-années, 35,5/1000 patient-années et 7,6/1000 patient-années alors que pour les pneumonies graves il était de 1,5 dans le groupe FFVI 18422, de 42,9/1000 patient-années dans le groupe FFVI 9222, et de 12,1/1000 patient-années dans le groupe VI 22. Enfin, les cas mortels de pneumonie ajustés à l'exposition étaient de 8,8 dans le groupe FFVI 18422 contre 1,5 dans le groupe FFVI 9222 et 0 dans le groupe VI 22. Dans une analyse groupée de 11 études menées dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des pneumonies était de 18,4/1000 patient-années dans le groupe FFVI 18422 contre 9,6/1000 patient-années dans le groupe FFVI 9222 et 8,0/1000 patient-années dans le groupe placebo. **Fractures** Dans deux études de 12 mois menées sur un total de 3 255 patients atteints de BPCO, l'incidence des fractures osseuses était faible au global dans tous les groupes de traitement, avec une incidence plus élevée dans tous les groupes Relvar Ellipta (2%) par rapport aux groupes vilanterol 22 microgrammes (<1 %). Bien qu'il y ait plus de fractures dans les groupes Relvar Ellipta comparativement aux groupes vilanterol 22 microgrammes, les fractures typiques de l'asthme de corticostéroïdes (telles que compression médullaire/fracture vertébrale thoraco-lombaire, fracture de la hanche et du tibia) sont survenues chez <1% des patients dans les bras de traitement Relvar Ellipta et vilanterol. Dans une analyse groupée de 11 études dans l'asthme (7 034 patients), l'incidence des fractures était <1%, et le plus souvent associé à un traumatisme. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du produit bénéficiériste 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 EUROSTAT II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi 1-2120 Luxembourg Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 06-2015(v/3) **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale.

RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au **Résumé des Caractéristiques du Produit** pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables ». **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Incruse 55 microgrammes, poudre pour inhalation, en récipient unidose - EU/114/922/002. **Classe pharmacothérapeutique** : médicaments des pathologies respiratoires obstructives, anticholinergiques, code ATC : R03BB07 **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 55 microgrammes d'umédinium (équivalent à 65 microgrammes de bromure d'umédinium). Celle-ci correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 62,5 microgrammes d'umédinium, équivalent à 74,2 microgrammes de bromure d'umédinium. **Exciipients à effet notoire** : Chaque dose délivrée contient approximativement 12,5 mg de lactose (sous forme monohydrate). **Indications thérapeutiques** Incruse est indiquée en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Posologie et mode d'administration** **Posologie Adultes** La dose recommandée est une inhalation de bromure d'umédinium une fois par jour. Incruse doit être administrée une fois par jour, tous les jours à la même heure, afin de maintenir la bronchodilatation. La dose maximale est une inhalation de bromure d'umédinium une fois par jour. **Populations spécifiques** Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Incruse n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère et doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Incruse dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) dans l'indication BPCO. **Mode d'administration** Incruse est destinée à une utilisation par inhalation exclusive. Instructions pour l'utilisation : Les instructions étape par étape de l'inhalateur 30 doses décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur 7 doses. L'inhalateur Ellipta contient des doses préparées en récipient unidose et est prêt à l'emploi. L'inhalateur est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Le sachet dessiccant doit être jeté, il ne doit être ni avalé, ni inhalé. Lorsque l'inhalateur est sorti pour la première fois de la barquette scellée, il est en position « fermée ». Il ne doit être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose de médicament. Il n'est pas nécessaire de conserver l'inhalateur dans la barquette en feuilles laminées après ouverture. Si le couvercle du dispositif est ouvert puis fermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation. Le surdosage accidentel, ou la prise d'une dose double, en une seule inhalation n'est pas possible avec ce médicament. **Préparer une dose** Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. L'inhalateur ne doit pas être secoué. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche une dose en moins pour le confirmer. Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. **Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur. Serfer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. La grille d'aération ne doit pas être bloquée avec les doigts. Inspirer profondément et régulièrement, puis retirer son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne pas ressentir ni le produit ni son goût même si l'inhalateur est utilisé correctement. **Fermer l'inhalateur** L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un chiffon sec avant de fermer le couvercle. Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvire l'embout buccal. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP complet. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Asthme** Le bromure d'umédinium ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. **Bronchospasme paradoxal** L'administration du bromure d'umédinium peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engendrer le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement doit être immédiatement interrompu, et remplacé par un autre traitement si nécessaire. **Aggravation de la maladie** Le bromure d'umédinium est destiné au traitement continu de la BPCO. Il n'est pas destiné à être utilisé en traitement dit « de secours » pour traiter des symptômes aigus survenant au cours d'épisodes aigus de bronchospasme. Dans ce cas, il convient d'avoir recours à un bronchodilatateur de bromure d'umédinium a été évalué chez 1663 patients présentant une BPCO ayant reçu des doses de 55 microgrammes ou plus pendant au maximum un an. Ce nombre inclut 576 patients ayant reçu la dose recommandée de 55 microgrammes une fois par jour. Les fréquences des effets indésirables mentionnés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des incidences brutes observées dans quatre études d'efficacité et dans l'étude de tolérance à long terme (ayant inclut 1412 patients traités par du bromure d'umédinium). La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquente (> 1/10) ; fréquente (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquente (> 1/1000 à < 1/100) ; rare (> 1/10000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes** Infections et infestations **Effet indésirable** : Rhinopharyngite Infection des voies respiratoires supérieures Infection urinaire Sinusite **Pharyngite** **Fréquence** : Fréquent. **Troubles du système nerveux** **Effet indésirable** : Céphalée **Fréquence** : Fréquent. **Troubles cardiaques** **Effet indésirable** : Fibrillation auriculaire Rythme idioventriculaire accéléré Tachycardie supraventriculaire Extrasystoles supraventriculaires **Fréquence** : Peu fréquent. **Tachycardie** **Fréquence** : Fréquent. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** **Effet indésirable** : Toux **Fréquence** : Fréquent. **Troubles gastro-intestinaux** **Effet indésirable** : Constipation Sécheresse buccale **Fréquence** : Peu fréquent. **Troubles cutanés et du tissu sous-cutané** **Effet indésirable** : Rash **Fréquence** : Peu fréquent. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du produit bénéficiériste 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 EUROSTAT II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi 1-2120 Luxembourg Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Glaxo Group Limited 980 Great West Road - Brentford, Middlesex - TW8 9GS Royaume-Uni **MODE DE DELIVRANCE** : sur prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : avril 2015 (version 3)

Références :
1. Incruse® SmpC. 2. Relvar® Ellipta® SmpC. 3. GOLD 2015. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
4. Siler TM et al., Resp Med. 2015, In press. 5. Donohue, COPD. 2005 Mar;2(1):11-124.
6. Dransfield MJ et al. Lancet Resp Med 2013. 1:210-223. 7. Svendsen H et al. BMC Pulmonary Medicine 2013; 13:72.
BE/INC/0008/15c - juillet 2015 - E.R. : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre



DÉMONSTRATION DU MÉDICAMENT : Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polysaccharide conjugué (13-valent, adsorbé). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 dose (0,5 ml) contient : Polyside pneumococcique sérotype 1 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 3 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 4 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 5 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 6A 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 6B 4,4 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 7F 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 9V 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 14 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 18C 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 19A 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 19F 2,2 µg ; Polyside pneumococcique sérotype 23F 2,2 µg, conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇ et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **POSLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Posologie** Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois **Primovaccination en trois doses** Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Primovaccination en deux doses** Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. Prématurés (< 37 semaines de gestation) Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Nourrissons âgés de 7 à 11 mois** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. **Enfants âgés de 12 à 23 mois** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses. **Enfants âgés de 2 à 17 ans** Une seule dose de 0,5 ml. Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*) Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM₁₉₇. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent)** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** Une seule dose. La nécessité de re-vaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polysaccharide 23 valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier. Populations particulières Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13. Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (rappel) est recommandée 6 mois après la troisième dose. **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérieure de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRAINDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'antibiotique diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDÉSIRABLES :** L'analyse des taux de déclaration dans la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'influnxix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors de études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), très rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), et non définie (ne peut être estimée à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés de 6 semaines à 6 mois de la première vaccination et 11-16 mois de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administrée avec les vaccins pédiatriques habituels. La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersensibilité ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Influnxix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Influnxix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, le taux de fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ était de 50,0 % chez les nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Influnxix hexa, contre 33,6 % chez ceux vaccinés avec Influnxix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39°C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. **Effets indésirables au cours des études cliniques** Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 et considérés comme liés à la vaccination. Affections du système immunitaire : Rare. Réaction d'hypersensibilité dont

œdème facial, dyspnée, bronchospasme Affections du système nerveux : Peu fréquent. Convulsions (y compris convulsions fébriles). Rare : épisode d'hypotonie-hyporéactivité Affections gastro-intestinales : Très fréquent. Perte d'appétit. Fréquent. Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Eruption ; urticaire ou éruption de type urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tumefaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité Erythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans)) Fréquent : Fièvre $> 39^\circ\text{C}$; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm–7,0 cm (après la vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent : Erythème, induration/tumefaction $> 7,0$ cm au site de vaccination ; pleurs **Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation** Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. Affections hématoïtiques et du système lymphatique : Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angoisses Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Information supplémentaire chez les populations particulières : Appnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants âgés de 6 à 17 ans et 294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et chez 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique. Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : Affections du système nerveux : Fréquent : Diminution de l'appétit. Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Diminution de l'appétit. Fréquent : Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/tumefaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements) Fréquent : Fièvre Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. **Informations supplémentaires dans les populations particulières** Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes ; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études incluait un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharide. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (qui soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents à 1/10, chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents entre 1/100 et 1/10, dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. **Effets indésirables au cours des études cliniques** Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables considérés comme liés à la vaccination avec Prevenar 13 chez l'adulte. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Diminution de l'appétit Affections du système nerveux : Très fréquent : Céphalées Affections gastro-intestinales : Très fréquent : Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent : Vertige (chez les adultes âgés de 50 ans et plus) Peu fréquent : Nausée Affections du système immunitaire : Peu fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Eruption cutanée ; urticaire et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Raisons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/tumefaction au site de vaccination ; douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent : Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. Troubles musculo-squelettiques et systémiques : Très fréquent : Arthralgies, myalgies Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysaccharide. **Informations supplémentaires dans les populations particulières** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : par mail au BA.AE.reporting@pfizer.com ou par téléphone au 06007-5614 (gratuit) ou +32 2 554-0060. **TITULAIRE DE LAutorisation DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 3NJ, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'autorisation DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/109/590/001 EU/109/590/002 EU/109/590/003 EU/109/590/004 EU/109/590/005 EU/109/590/006. **MÉTHODE DE DELIVRANCE :** sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 02/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prix public : € 72,44

Prevenar 13^{*}

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

Le premier et seul VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE PNEUMOCOQUE pour tous les groupes d'âge^{1,2}



1. PREVENAR 13[®] Summary of Product Characteristics
2. <http://www.cmpj.be>

* Marque déposée

Veuillez vous référer à la notice ci-jointe pour les données de sécurité du produit.

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées, PREVENAR 13[®] est indiqué pour : immunisation active pour la prévention des infections invasives causées par *Streptococcus pneumoniae* sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, et 23F. L'approbation du PREVENAR 13[®] est basée sur la réponse immunitaire fonctionnelle obtenue avec PREVENAR 13[®] chez les adultes de 18 ans et plus et les personnes âgées. Chez les adultes, PREVENAR 13[®] ne s'est pas avéré diminuer la morbidité ou la mortalité suite à une infection à pneumocoques, qu'elle soit invasive ou non invasive. PREVENAR 13[®] n'offre pas 100% de protection contre les sérotypes vaccinaux et ne protège pas contre les sérotypes non vaccinaux. Parmi les réactions indésirables locales et/ou systémiques les plus fréquemment signalées sur demande lors d'essais cliniques (> 20 %) portant sur le PREVENAR 13[®], citons une rougeur, une tumefaction, une sensibilité à la pression, un durcissement et une douleur au point d'injection, une limitation du mouvement du bras, une perte d'appétit, des maux de tête, de la diarrhée, des frissons, de la fatigue, des éruptions cutanées et des douleurs articulaires ou musculaires nouvellement survenues ou une aggravation de ces douleurs si elles existaient déjà. En cas d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie) à l'un ou l'autre des composants de PREVENAR 13[®] ou à tout vaccin contenant une toxoïde diphtérique, l'administration de PREVENAR 13[®] est contre-indiquée. Chez des adultes de 18 à 49 ans non précédemment vaccinés contre les pneumocoques les pourcentages de réactions locales et systémiques étaient en général plus importantes que chez des personnes plus âgées (50-59 et 60-64 ans). Le seuil de concentration en anticorps lié à la protection n'a pas été défini. La signification clinique des différences en termes de titres fonctionnels d'anticorps entre les sérotypes ou entre PREVENAR 13[®] et le vaccin polysaccharide pneumococcique est inconnue. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13[®] sont disponibles pour les patients atteints de drépanocytose, transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou d'infection par le VIH mais ne sont pas disponibles pour les autres groupes de patients immunocompromis. L'efficacité/effectivité n'a pas encore été déterminée. La vaccination doit être envisagée au cas par cas. Les personnes immunocompromises ou celles qui présentent un déficit immunitaire à cause d'un traitement immunosuppresseur pourraient présenter une réponse immunitaire plus faible. Les études n'ont pas été développées pour identifier les différences de réponses immunitaires entre des groupes de patients spécifiques et ceux qui ne présentent pas de comorbidité sous-jacente. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13[®] sont disponibles pour les adultes immunocompétents de 18-49 ans avec des comorbidités sous-jacentes. La production de cellules mémoire B grâce au PREVENAR 13[®] n'a pas été étudiée chez les adultes. Les réponses en anticorps au PREVENAR 13[®] en combinaison avec le vaccin trivalent contre la grippe, sont diminuées comparé au PREVENAR 13[®] seul. L'importance clinique de ceci est inconnue.

150094 – Janvier 2015 © 2015 Pfizer Tous droits réservés.





Cartables bien remplis

Rentrée chargée d'événements et de nouveautés pour les médecins et pharmaciens luxembourgeois. Octobre sera un mois bien rempli, et entre l'édition 2015 du Luxembourg Healthcare Summit (6 octobre, voir page 16) et la Journée de la Recherche Médicale (28 octobre, voir page 24), co-organisée par le LIH et le CHL, les occasions de découvertes et de rencontres ne manqueront pas. Semper Luxembourg est d'ailleurs associé à ces deux événements de premier plan, et y consacrera un dossier, respectivement dans ses numéros d'octobre et de novembre.

A noter aussi, à ne pas manquer, la conférence du Pr Gérard Reach sur le thème de «L'inertie clinique et son rôle dans l'évaluation de l'expert», proposée par la Section médicale de la Chambre des experts luxembourgeois. Un sujet présenté par un orateur de premier plan, qui ne manquera pas d'interpeller, dans un contexte où, de plus en plus, nul n'est à l'abri d'un recours.

Enfin, comme si cela ne suffisait pas, un vent très favorable nous annonce plusieurs naissances prochaines au Grand-Duché. Dans le domaine de la nutrithérapie notamment, mais aussi dans le domaine des médias. Mais chut... gageons que des informations tomberont dans les boîtes aux lettres avec notre prochain numéro.

Pour l'heure, nous vous souhaitons une bonne reprise après des vacances bien méritées...

Dr Eric Mertens

L'inertie clinique et son rôle dans l'évaluation de l'expert Exposé du Professeur Gérard Reach

Formation continue gratuite proposée par la Section médicale de la Chambre des experts luxembourgeois, vendredi 25 septembre 2015 19 heures au Cercle Münster

Contact: Dr Dominique Champeval, Secrétaire - Tél. 50 77 78 - champeval@pt.lu. ■

Colophon en page 71

EFEXOR-EXEL®

La puissance qui s'impose pour plus de rémission^{1,2}



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-Exel 37,5 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg : Gélule opaque avec tête grise claire et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Episodes dépressifs majeurs** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. **Trouble d'anxiété généralisée** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble panique** Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soûpesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération prolongée peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération prolongée de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.4 Effets indésirables** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hyper sudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont classées ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hémato logiques et du système lymphatique** Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie, pancytopenie. **Affections du système immunitaire** Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique. **Affections endocriniennes** Fréquence indéterminée : Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : Perte d'appétit. Fréquence indéterminée : Hyponatrémie. **Affections psychiatriques** Fréquent : Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux. Peu fréquent : Hallucinations, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme. Rare : Manie. Fréquence indéterminée : Idées et comportements suicidaires*, Délire, agressivité*. **Affections du système nerveux** Très fréquent : Sensations vertigineuses, troubles sensoriels (compromis parésthésies), troubles du sommeil (incluant l'insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Patients pédiatriques** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles 8. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994 9. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Très Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002, Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement**: 20/10/2009 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 04/2014. Sur prescription médicale.

1 Rudolph et al. (1998) A randomized, placebo-controlled dose response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. J. Clinical Psychiatry; 59: 116-122
2 Michael E. Thase, A. Richard Entsuach and Richard L. Rudolph, Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors, British Journal of Psychiatry(2001),178,234-241

Dans ce numéro

- 11 FLASH**
p. 11 «Parcours de femmes 2015»: lancement d'une enquête inédite sur le cancer du sein
p. 11 Vu sur la toile: le site de l'APL
p. 12 Nouvelle indication pour HUMIRA®
p. 13 Pratique clinique: **interview du Dr Xavier Miller**
p. 14 Lynparza: premier inhibiteur de la PARP
p. 15 Entrée dans l'ère de la médecine de précision
- 16 EVENT**
Healthcare Summit 2015
Objets connectés: le patient acteur de sa santé
- 20 CARTE BLANCHE**
Drs Pit Putzeys et Philippe Wilmes
EndoCert: certification et benchmarking
- 24 RECHERCHE**
La Recherche Médicale à portée de tous
- 29 SANTÉ PUBLIQUE**
Interview du Dr Jules Hoffelt
Hépatite C: révolution thérapeutique au prix fort...
- 36 MEETING**
Post-ADA: évolutions dans le diabète de type 2
- 38 CONNEXIONS**
L'Association Luxembourgeoise de Groupes Sportifs Oncologiques: Le sport, bien plus qu'une thérapie...
- 42 FOCUS**
Eperzan®: efficacité et durabilité en une injection par semaine
- 48 HISTOIRE**
Les débuts du congé de maternité
- 52 DOSSIER AGING PEOPLE**
Conférence de la SMLGG
Critères gériatriques: la notion de fragilité
- 57 EXPERT DU MOIS**
p. 57 **Dr Laurent Le Saint**
La psychiatrie gériatrique
p. 60 INTERVIEW
L'enjeu: une prise en charge adaptée
- 62 EVASION**
p. 62 A l'ombre du tourisme de masse
p. 66 Tentations au cœur du Lubéron
- 68 CONCOURS**

Les Oubliés du dimanche
Les Revenants
- 70 AGENDA**
- 72 LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**
Journée de la Recherche Médicale



 @SemperGDL

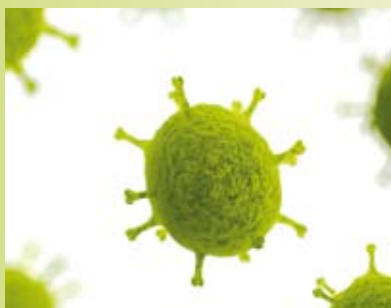


Retrouvez sur www.mediquality.lu

- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

Hépatite C

Si, aujourd'hui, les nouveaux traitements révolutionnaires sont capables de traiter et de guérir plus de 90% des patients atteints d'hépatite C, l'éradication de cette maladie n'est pour autant que théorique. En cause: le prix prohibitif de ces thérapies... Rencontre avec le Dr Jules Hoffelt (Hôpitaux Robert Schuman).



29-31

Les débuts du congé de maternité



En Alsace, dès la moitié du 19^e siècle, des ouvrières ont pour la première fois bénéficié du repos de l'accouchée. Un repos de six semaines que la femme en couches devait «employer à se soigner».

48-51

52-60



Aging people

Entre la présentation du Dr Chassagne pour la Société Médicale Luxembourgeoise de Gériatrie et Gériatologie (SMLGG) et l'appel du Dr Laurent Le Saint en faveur de la psychiatrie gériatrique, un point commun: l'importance d'une meilleure réponse de la médecine aux spécificités du patient âgé et aux défis posés par l'évolution démographique.

L'exception au cœur du Luberon

Un élégant 5 étoiles niché au cœur d'une exploitation vinicole de 36 hectares, vous en rêvez ? On l'a déniché pour vous, en Provence. Coquillade***** Village vient d'inaugurer un deuxième hameau de 35 chambres et suites, plus un SPA de 1.500 m². Cet établissement d'exception labélisé Relais & Châteaux s'impose en mode séduction et bénéficie d'une vue époustouflante sur le Luberon et le mont Ventoux.



66-67

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG
Concours

Semper Luxembourg vous offre des exemplaires du roman *Les Oubliés du dimanche*, de Valérie Perrin et du roman *Les Revenants*, de Seth Patrick

66



Relvar® Ellipta®	Prix public
92/22 mcg 30 doses	48,01€
184/22 mcg 30 doses	48,01€

“ Je n’ai **PAS DE TEMPS** à perdre avec mon asthme ”



RELVAR® ELLIPTA®

Furoate de Fluticasone/Vilanterol

La première combinaison CSI/LABA* en asthme** qui offre à vos patients :

- **24h de confort**^{1,2}
- en **1 prise/jour**³
- dans un inhalateur **simple** et **intuitif**⁴

*CSI = corticostéroïde inhalé • *LABA = bronchodilatateur à longue durée d'action
 **Consultez la notice pour l'indication complète et les effets indésirables



Relvar® Ellipta® est destiné aux patients (≥12 ans) asthmatiques nécessitant une thérapie d'entretien³
 Les effets secondaires les plus fréquents sont rhinopharyngite et céphalée**.
 La possibilité de l'apparition d'une pneumonie requiert une attention particulière.

RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au **Résumé des Caractéristiques du Produit** pour une **information complète concernant l'usage de ce médicament**

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Relvar Ellipta 92/22 microgrammes/22 microgrammes poudre pour inhalation, en récipient unidose EU/1/13/886/001 - EU/1/13/886/002 - EU/1/13/886/003 Relvar Ellipta 184 microgrammes/22 microgrammes poudre pour inhalation, en récipient unidose EU/1/13/886/004 - EU/1/13/886/005 - EU/1/13/886/006

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments adrénergiques et autres médicaments pour les maladies obstructives des voies respiratoires, Code ATC: R03AK10

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque inhalation délivre une dose au niveau de l'embout buccal de 92 microgrammes de fluticasone et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate) ce qui correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 100 microgrammes de furoate de fluticasone et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate). Chaque inhalation délivre une dose au niveau de l'embout buccal) de 184 microgrammes de furoate de fluticasone et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate) ce qui correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 200 microgrammes de furoate de fluticasone et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate).

Excipient(s) à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **Indications thérapeutiques** **Asthme** Relvar Ellipta est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, dans les situations où l'utilisation d'un médicament associant un corticoïde par voie inhalée et un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action est justifiée : chez des patients insuffisamment contrôlés par un corticostéroïde inhalé et la prise d'un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée "à la demande".

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) Relvar Ellipta est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO chez les adultes dont le VEMS (mesuré après administration d'un bronchodilatateur) est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu.

Posologie et mode d'administration **Posologie Asthme Adultes et adolescents de 12 ans et plus :** Une inhalation de Relvar Ellipta 92/22 microgrammes une fois par jour ou une inhalation de Relvar Ellipta 184/22 microgrammes une fois par jour. Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 15 minutes après l'inhalation de Relvar Ellipta. Cependant, il conviendra de les informer qu'une utilisation quotidienne est nécessaire pour contrôler les symptômes de l'asthme et que le traitement doit être poursuivi même en cas de disparition des symptômes. Si les symptômes surviennent entre les prises, un bronchodilatateur bêta₂-agoniste à action rapide et de courte durée par voie inhalée doit être utilisé pour obtenir un soulagement immédiat. Une dose initiale de 92/22 microgrammes de Relvar Ellipta doit être envisagée pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin de doses faibles à moyennes de corticostéroïdes inhalés associées à un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Si cette dose apparaît insuffisante pour le contrôle de l'asthme, la dose peut être augmentée à 184/22 microgrammes ce qui pourrait améliorer le contrôle de l'asthme. Les patients doivent être régulièrement évalués par un professionnel de santé afin de s'assurer que le dosage de furoate de fluticasone/vilanterol qu'ils reçoivent reste optimal. Il ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace avec laquelle le contrôle des symptômes est maintenu. Relvar Ellipta 184/22 microgrammes doit être envisagé pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ayant besoin d'une dose plus élevée de corticoïde inhalé associée à un bronchodilatateur bêta₂-agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Chez les patients asthmatiques, il convient d'utiliser le dosage de Relvar Ellipta contenant la dose de furoate de fluticasone (FF) appropriée à la sévérité de leur maladie. Dans l'asthme, le furoate de fluticasone (FF) 100 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au propionate de fluticasone (FP) 250 microgrammes deux fois par jour tandis que le FF 200 microgrammes une fois par jour est approximativement équivalent au FP 500 microgrammes deux fois par jour. *Enfants de moins de 12 ans :* La sécurité et l'efficacité de Relvar Ellipta chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies dans l'asthme. Aucune donnée n'est disponible pour l'usage de Relvar Ellipta chez les enfants âgés de moins de 12 ans. *BPCO Adultes âgés de 18 ans et plus :* Une inhalation de Relvar Ellipta 92/22 microgrammes une fois par jour. Relvar Ellipta 184/22 microgrammes n'est pas indiqué chez les patients atteints de BPCO. Relvar Ellipta 184/22 microgrammes n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à Relvar Ellipta 92/22 microgrammes dans la BPCO alors qu'il existe un risque potentiel accru de pneumonie et d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables »). Généralement, les patients ressentent une amélioration de leur fonction respiratoire dans les 16 à 17 minutes suivant l'inhalation de Relvar Ellipta.

Population pédiatrique Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Relvar Ellipta dans la population pédiatrique dans l'indication BPCO. **Populations spéciales Personnes âgées (>65 ans)** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population. **Insuffisance hépatique** Des études menées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère ont montré une augmentation de l'exposition systémique au furoate de fluticasone (à la fois de la C_{max} et de l'ASC). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison du risque plus important d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes dans cette population. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la dose maximale est de 92/22 microgrammes (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Mode d'administration Relvar Ellipta s'administre par voie inhalée uniquement. Il doit être administré chaque jour au même moment de la journée. La décision du moment de la prise, matin ou soir, est laissée à l'appréciation du médecin. En cas d'oubli d'une prise, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle le lendemain. Si l'inhalateur est conservé dans un récipient, il doit rester pendant au moins une heure à température ambiante avant d'être utilisé. Après utilisation de la dernière dose, le patient doit attendre 15 minutes avant de se lever. Lors de la première utilisation de l'inhalateur, il n'est pas nécessaire de vérifier au préalable le bon fonctionnement du dispositif et il n'y a pas de manipulation particulière à réaliser. Les instructions doivent être suivies étape par étape. Le dispositif pour inhalation Ellipta est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Une fois la barquette ouverte, le sachet dessiccant doit être jeté. Le patient devra être informé qu'il ne doit sortir son inhalateur de sa barquette que lorsqu'il est prêt à inhaler une dose. Lorsque l'inhalateur est sorti de sa barquette, il est en position « fermé ». La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. La date à laquelle l'inhalateur doit être éliminé est de 6 semaines à compter de la date d'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être éliminée après la première ouverture. Les instructions étape par étape de l'inhalateur Ellipta 30 doses ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses.

Instruction d'utilisation A lire avant de prendre ce médicament Si le couvercle du dispositif Ellipta est ouvert puis fermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation. Il est impossible de prendre accidentellement trop de médicament ou une dose double en une seule inhalation. **Comment préparer une dose** Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à prendre une dose. **Ne pas secouer l'inhalateur.** Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de doses affiche 1 dose en moins pour le confirmer. Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le « clic », il ne délivrera pas de dose. Il faut le rapporter au pharmacien. **Contre-indications** Contre-indications absolues : l'usage de la barquette de l'inhalateur à action rapide et de courte durée par voie inhalée. Il convient alors de passer immédiatement l'administration de Relvar Ellipta, d'évaluer l'état du patient et au besoin, d'instaurer un autre traitement. **Effets cardiovasculaires** Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) peuvent être observés avec les médicaments sympathomimétiques dont fait partie Relvar Ellipta. Par conséquent, le furoate de fluticasone/vilanterol doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire grave ou des troubles du rythme cardiaque, une thyrotoxicose, une hypokaliémie non corrigée ou chez les patients ayant des facteurs de risques d'hypokaliémie. **Patient présentant une insuffisance hépatique** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère, le dosage 92/22 microgrammes de Relvar Ellipta doit être utilisé et une surveillance des effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie doit être instaurée. **Effets systémiques liés à la corticothérapie** Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses ou aux longues durées. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste plus faible qu'au cours d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont un syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénale, une diminution de la densité minérale osseuse, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une cataracte et un glaucome et plus rarement, divers effets psychologiques ou comportementaux incluant hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression ou agressivité (en particulier chez l'enfant). Le furoate de fluticasone/vilanterol doit être administré avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire ou chez les patients atteints d'infections

chroniques ou non traitées. **Hyperglycémie** Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. **Pneumonie chez les patients atteints de BPCO** Une augmentation des cas de pneumonie a été observée chez des patients atteints de BPCO traités par furoate de fluticasone/vilanterol. Il a également été observé une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie ayant entraîné une hospitalisation. Certains de ces cas de pneumonies ont été d'évolution fatale (voir rubrique « Effets indésirables »). Les médecins doivent rester vigilants sur la survenue possible d'une pneumonie chez les patients atteints de BPCO car les manifestations cliniques de ce type d'infection et celles d'une exacerbation sont souvent confondues. Les facteurs de risque des pneumonies chez les patients atteints de BPCO traités par furoate de fluticasone/vilanterol sont : les fumeurs, les patients avec des antécédents de pneumonie, les patients ayant un indice de masse corporelle < 25 kg/m² et les patients avec un VEMS < 50% de la valeur théorique (Volume expiratoire maximal par seconde). Ces facteurs doivent être pris en considération en cas de prescription de furoate de fluticasone/vilanterol et le traitement doit être reconsidéré si une pneumonie survient. Relvar Ellipta 184/22 microgrammes n'est pas indiqué chez les patients atteints de BPCO. La dose 184/22 microgrammes n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la dose 92/22 microgrammes, alors que le risque potentiel d'effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie est augmenté (voir rubrique « Effets indésirables »). L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme était fréquente à la posologie la plus élevée. L'incidence des pneumonies chez les patients souffrant d'asthme traités par le furoate de fluticasone/vilanterol 184/22 microgrammes était numériquement plus élevée comparativement à ceux recevant le furoate de fluticasone/vilanterol 92/22 microgrammes ou un placebo (voir rubrique « Effets indésirables »). Aucun facteur de risque n'a été identifié. **Excipients** Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament. **Effets Résumé du profil de sécurité** La fréquence des effets indésirables associés au furoate de fluticasone/vilanterol a été déterminée sur les données issues d'un large programme clinique dans l'asthme et la BPCO. Dans le programme de développement clinique dans l'asthme, un total de 7034 patients ont été considérés pour l'analyse regroupée des effets indésirables. Dans le programme de développement clinique dans la BPCO, un total de 6237 sujets ont été considérés pour l'analyse regroupée des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le furoate de fluticasone et vilanterol étaient les céphalées et les rhinopharyngites. À l'exception de la pneumonie et des fractures, le profil de tolérance était semblable chez les patients souffrant d'asthme et de BPCO. Au cours des études cliniques, la pneumonie et les fractures osseuses étaient plus fréquemment observées chez les patients atteints de BPCO. Liste tabulée des effets indésirables Les effets secondaires sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/100), peu fréquent (≥1/1 000 et <1/100), rare (≥1/10 000 et <1/1 000) et très rare (<1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Classe organe	Effet(s) indésirable(s)	Fréquence
Infections et Infestations	Pneumonie* Infection respiratoire haute Bronchite Grippe Candidose buccale et pharyngée	Fréquent
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, angioedème, éruption urticaire.	Rare
Troubles du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
Troubles cardiaques	Extrasystoles Palpitations Tachycardie	Peu fréquent Rare Rare
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Rhinopharyngite Douleur pharyngée Sinusite Pharyngite Rhinite Toux Dysphonie	Très fréquent Fréquent
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	Fréquent
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie Douleur dorsale Fractures**	Fréquent
Troubles généraux et anomalie au site d'administration	Fièvre	Fréquent

* ** voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés **Description des effets indésirables sélectionnés** **Pneumonie** Dans une analyse groupée de deux études menées sur 1 an chez des patients atteints de BPCO ayant eu un épisode d'exacerbation de BPCO l'année précédente (n = 3255), le nombre de pneumonies était de 97,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22, de 85,7/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 et de 42,3/1000 patient-années dans le groupe VI 22. Pour les pneumonies sévères, le nombre d'événements correspondant dans chacun des groupes était respectivement de 33,6/1000 patient-années, 35,5/1000 patient-années et 7,6/1000 patient-années alors que pour les pneumonies graves il était de 35,1/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22, de 42,9/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22, et de 12,1/1000 patient-années dans le groupe VI 22. Enfin, les cas mortels de pneumonie ajustés à l'exposition étaient de 8,8 dans le groupe FF/VI 184/22 contre 1,5 dans le groupe FF/VI 92/22 et 0 dans le groupe VI 22. Dans une analyse groupée de 11 études menées dans l'asthme (7.034 patients), l'incidence des pneumonies était de 18,4/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 184/22 contre 9,6/1000 patient-années dans le groupe FF/VI 92/22 et 8,0/1000 patient-années dans le groupe placebo. **Fractures** Dans deux études de 12 mois menées sur un total de 3 255 patients atteints de BPCO, l'incidence des fractures osseuses était faible au global dans les groupes de traitement, avec une incidence plus élevée dans tous les groupes Relvar Ellipta (2%) par rapport aux groupes vilanterol 22 microgrammes (<1%). Bien qu'il y ait plus de fractures dans les groupes Relvar Ellipta comparativement au groupe vilanterol 22 microgrammes, les fractures typiques de l'utilisation de corticostéroïdes (telles que compression médullaire/fracture vertébrale thoraco-lombaire, fracture de la hanche et du cotyle) sont survenues chez < 1% des patients dans les bras de traitement Relvar Ellipta et vilanterol. Dans une analyse groupée de 11 études dans l'asthme (7.034 patients), l'incidence des fractures était <1%, et le plus souvent associé à un traumatisme. **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 - EUROSTATION II Place Victor Horta, 40 / 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Luxembourg Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html
--	--

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 06-2015 (v3) **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale

Références : 1. Santanello et al. Eur Respir J. 1999; 14(1):23-27. - 2. Boscia et al. Clin Ther. 2012 Aug;34(8):1655-1666. - 3. Relvar® Ellipta® SmPC 2015(v3) - 4. Svedström H et al.Ease of use of a two-strip dry powder inhaler (DPI) to deliver fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF alone in asthma. ERS. 2013

BE/FT/0024/15a - Août 2015



Theravance



«Parcours de femmes 2015»: lancement d'une enquête inédite sur le cancer du sein



Europa Donna Luxembourg (EDL) s'est fixé comme objectif de prendre connaissance des besoins et des difficultés des hommes et des femmes touché(e)s par le cancer du sein et de déployer tous les moyens pour optimiser leur prise en charge pendant le diagnostic, le traitement, la réintégration sociale ainsi que leur accompagnement durant la période difficile de la maladie.

Dans cette perspective, Europa Donna Luxembourg s'est posé la question de savoir si, au Luxembourg, la prise en charge des patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein est adéquate et de qualité optimale. Ceci surtout au niveau de la qualité de vie et des soins de support.

Le lancement d'une enquête qui débutera fin septembre et se clôturera à la fin de l'année 2015 permettra d'obtenir des réponses probantes. Grâce aux résultats de cette enquête, Europa Donna Luxembourg formulera, au nom des personnes atteintes par le cancer du sein, des revendications

auprès des autorités, notamment dans le cadre du plan cancer, afin d'améliorer la prise en charge.

Confidentialité absolue

Europa Donna Luxembourg ne pose que des questions générales sur les traitements médicaux. La majorité des questions sont axées sur le vécu, l'évaluation des besoins psychologiques, l'accompagnement social en vue de repérer les difficultés et de pouvoir à l'avenir proposer des améliorations au nom des personnes atteintes par un cancer du sein.

L'institut de recherche TNS Ilres sera chargé de réaliser cette enquête, et s'engage à traiter toutes les réponses de manière strictement confidentielle. L'analyse des données sera effectuée exclusivement chez TNS Ilres, aucun résultat individuel ne sera dévoilé. ■

Le questionnaire existe en langue française et allemande. Il peut se remplir sur le site <http://europadonna.tns-ilres.com> Pour de plus amples informations: www.europadonna.lu

Vu sur la toile

Voilà bientôt quatre années que l'Association pharmaceutique luxembourgeoise (APL) a vu le jour. Sur internet, elle est présente par son site www.apl-pharma.lu - qui propose aussi une fonction «intranet» pour les professionnels.

En plus d'être ouvert au grand public le site de l'APL propose via son «intranet» pour les professionnels de la santé une série d'informations, plus spécifiques: comme des informations générales, le e-compendium ou encore une revue de presse couvrant tant la presse luxembourgeoise que les publications officielles.

Soit, classés en neuf catégories, plus de six cent articles allant bien au-delà de la seule question du médicament. Pour accéder à cet intranet réservé aux professionnels, il suffit de cliquer sur «Inscription» en bas de page. ■



Nouvelle indication pour HUMIRA® (adalimumab)

Bien connu des rhumatologues, des gastro-entérologues et des dermatologues, Humira® est depuis peu enregistré dans les formes modérées à sévères de la maladie de Verneuil, ou hidradénite suppurée (HS).

La maladie de Verneuil est une maladie cutanée sévère, chronique, inflammatoire, récidivante et débilite. D'après les estimations, elle toucherait 1 % de la population adulte dans le monde, même si les chiffres de prévalence les plus souvent cités varient d'une étude à l'autre en fonction des méthodes utilisées.

La maladie se caractérise par des abcès et des nodules cutanés récurrents, douloureux et parfois malodorants sur la peau – typiquement au niveau des aisselles et de l'aîne, sur les fesses et sous les seins.

CLASSIFICATION sur base de score Hurley

Cas légers

Une seule ou quelques lésions isolées, sans fistules ni cicatrices.

Cas modérés

Lésions récurrentes dans plusieurs zones, avec cicatrices et fistules.

Cas sévères

Lésions diffuses, avec nombreuses fistules interconnectées, pouvant entraîner la formation de cicatrices et la libération de pus malodorant.

Cette nouvelle indication fait de Humira® le premier – et unique – médicament approuvé en Europe pour les adultes souffrant d'hidradénite suppurée, et repose sur les résultats de deux études pivots de Phase 3 – PIONEER I et PIONEER II – menées pendant 36 semaines chez 633 personnes souffrant d'HS modérée à sévère.

Etudes pivots Pioneer I et Pioneer II

Les patients impliqués dans ces études ont été randomisés pour recevoir soit HUMIRA, soit un placebo, en plus de l'utilisation quotidienne d'un produit lavant antiseptique à usage local. Les deux études ont démontré que les patients ayant reçu de l'HUMIRA avaient vu davantage diminuer leur nombre d'abcès et de nodules inflammatoires que les patients ayant reçu un placebo. Aucun besoin de modification du profil de sécurité n'a été identifié dans ces essais.

En outre, après 12 semaines de traitement (études PIONEER), une proportion significativement plus élevée de patients ayant reçu de l'HUMIRA ont constaté une réduction cliniquement significative de la douleur liée à l'HS

en comparaison avec ceux ayant reçu un placebo.

Qualité de vie altérée

«Les patients souffrant d'HS développent souvent des symptômes douloureux et gênants, qui ont un impact négatif sur la qualité de leurs vies,» explique le Dr Xavier Miller, Président de la société luxembourgeoise de dermato-vénéréologie. «HUMIRA est le premier traitement approuvé et reconnu, capable de réduire les symptômes de l'HS, notamment la douleur et la progression, ce qui représente une avancée importante dans la gestion de l'HS.

À l'heure actuelle, en dehors des antibiotiques et de la chirurgie, peu d'options thérapeutiques s'offrent aux patients souffrant d'HS. Nous espérons donc que cette nouvelle option thérapeutique donnera un nouvel espoir aux patients touchés par une HS modérée à sévère. Nous pourrions prendre en charge cette maladie plus tôt et de manière plus efficace et en réduire ainsi les conséquences cicatricielles et esthétiques.» ■

Références:

- RCP Humira (www.ema.europa.eu)
- Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa : Results from First 12 Weeks of PIONEER I, a Phase 3, Randomized, Placebo- Controlled Trial. Abstract #210 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research (ESDR), Copenhagen, Denmark 2014.
- Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results from PIONEER II, a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Abstract FC08.2. 22nd Congress of the European Dermatology and Venereology (EADV) Meeting, Amsterdam, Pays-Bas 2014.



cas les plus sévères. Ce traitement amène une régression, mais la récurrence est très fréquente, au même site, ce qui aboutit souvent à une sanction chirurgicale, sans que l'on ait pour autant de réponse à long terme.

Quelle place voyez-vous au traitement par Humira?

Dr Miller: Nous connaissons bien Humira, que nous utilisons depuis des années dans le psoriasis, pour son action modulatrice de l'immunité, laquelle est incriminée dans la maladie de Verneuil. L'avenir nous dira - et des guidelines devront être définies - quels patients devront recevoir Humira seul, quels autres en association avec un antibiotique, voire un rétinoïde. Ma conviction est que Humira aura sa place de choix dans les stades très précoces de la maladie, afin de combattre le phénomène immunologique là où il se développe, et ainsi d'éviter la spirale menant à la fibrose et aux abcès à répétition. Par cette approche, j'ai bon espoir que, chez les patients les plus jeunes, on pourra obtenir une rémission de la maladie, voire arrêter son évolution. ■

Dr R. Dehesbaye,
d'après un entretien avec
le Dr Xavier Miller



Pratique clinique

Le diagnostic précoce: tel est donc l'enjeu. Voyons avec le Dr Miller quand y penser, et quand adresser le patient à un dermatologue pour poser le diagnostic de maladie de Verneuil.

Semper: Quelle est la fréquence de la maladie dans la pratique courante d'un dermatologue?

Dr Miller: Dans une pratique de dermatologue, je dirais que nous voyons deux à trois patients par mois atteints de maladie de Verneuil. Mais nous devrions en voir cinq à dix si nous pouvions diagnostiquer les patients qui ne consultent pas et chez qui le diagnostic n'a pas été posé.

Qui sont ces patients non diagnostiqués?

Dr Miller: Les patients typiques sont des patients qui présentent un unique (ou disons plutôt un premier) abcès, qui sera traité soit par un acte chirurgical, soit par un antibiotique topique qui fera régresser la lésion.

Comment y penser?

Dr Miller: Parce qu'il y a abcès et abcès. Un abcès dans les plis fessiers, dans les plis inguinaux ou sous les bras signe très probablement une maladie de Verneuil. C'est véritablement la localisation qui constitue le premier signal d'alerte. Mais il faut y penser car cela commence toujours par un premier abcès, avant de devenir une maladie récurrente.

Jusqu'à présent, quels étaient les traitements?

Dr Miller: Le traitement conventionnel repose sur les antibiothérapies, de type clindamycine ou à plus large spectre, que l'on administre de façon récurrente, en association à des rétinoïdes, plus des corticoïdes dans les

Lynparza: premier inhibiteur de la PARP

Le 1^{er} juillet dernier, AstraZeneca conviait les gynécologues et les oncologues luxembourgeois à la présentation de lancement de Lynparza® (olaparib), le premier inhibiteur de la PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymérase), une nouvelle classe thérapeutique, approuvé en Europe et mis sur le marché au Grand-Duché de Luxembourg pour le traitement du cancer de l'ovaire.

Pour l'occasion, trois orateurs étaient présents: le Docteur Gérald SIMON, gynécologue au Centre Hospitalier de Luxembourg, pour aborder le traitement chirurgical, le Docteur Caroline DUHEM, oncologue au Centre Hospitalier de Luxembourg, qui a passé en revue les données cliniques de Lynparza® dans le traitement systémique du cancer de l'ovaire, et le Professeur Karin DAHAN, généticienne au Laboratoire National de Santé dont l'exposé s'est concentré sur la recherche des mutations BRCA.

Nouvelle classe

Nouvelle classe thérapeutique, le Lynparza occupe évidemment fortement l'attention des spécialistes. Ainsi, à peine un mois plus tôt, la Haute Autorité de la Santé, en France, rendait un avis confirmant le «service médical rendu» de l'olaparib en traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sévère de haut grade, en rechute sensible au platine, à partir de deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine et porteuse d'une mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA.

Dans ses conclusions, la haute autorité française rappelait les arguments suivants, qui ont présidé à cet avis:

- Le cancer de l'ovaire engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer de l'ovaire à visée curative.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement d'entretien après au moins deux lignes de chimiothé-

rapies à base de platine.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse en cas de mutation du gène BRCA.

La commission de transparence préconisait notamment, dans le cas de patientes qui ne sont pas connues comme étant porteuses d'une mutation BRCA, mais qui correspondent aux critères de l'AMM d'olaparib (rechute platine sensible), une détermination du statut BRCA rapide, dès la réponse connue. La Commission insistait aussi sur l'importance de la consultation d'oncogénétique et de l'accompagnement nécessaire aux femmes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA qui exposent ces patientes à une majoration du risque

de cancer nécessitant un accompagnement et une prise en charge spécifique (de la patiente et des apparentés). Enfin, dans son avis, la commission soulignait aussi qu'une efficacité de l'olaparib a également été observée chez les patients sans mutation BRCA.

Importance de l'effort chirurgical initial

Dans son exposé, le Dr Simon a rappelé l'importance de la chirurgie, pour les stades précoces (tant pour l'ablation que pour le staging), mais aussi pour les stades avancés, où la chirurgie première reste le gold standard et où la réduction chimio-chirurgicale semble une bonne stratégie.

Et de souligner que, pour les stades avancés, l'objectif est le résidu tumoral minimal. Le curage ganglionnaire a alors pour but, l'ablation des résidus microscopiques au sein des métastases ganglionnaires. Les curages ne sont réalisés que dans le cadre de cytoréduction complète. Ils ne sont pas recommandés en cas de résidu macroscopique, et c'est donc en général le dernier geste à réaliser.

Différents éléments entrent donc en considération, pour la sélection des patientes comme pour l'évaluation de la résecabilité des tumeurs, de la laparoscopie à l'imagerie en passant par les marqueurs. La matière pourrait

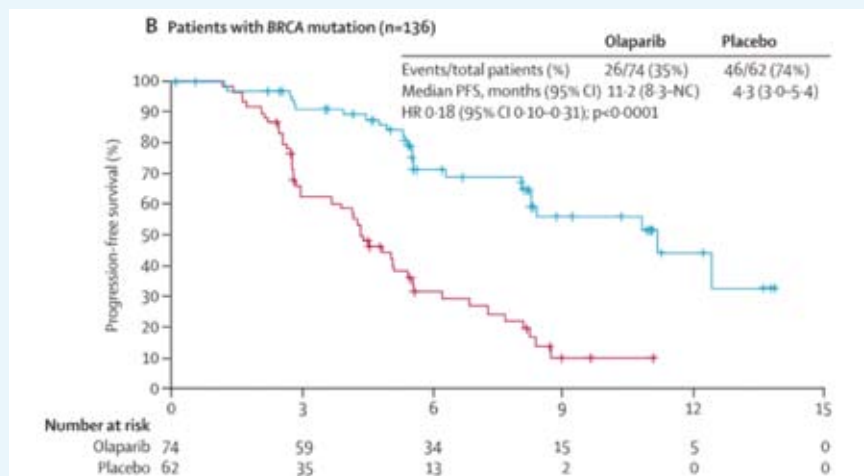


Illustration du gain de survie de 6,9 mois obtenu avec l'olaparib en traitement d'entretien chez des patientes présentant une rechute d'un cancer sévère de l'ovaire sensible au platine: patientes présentant la mutation BRCA, étude randomisée de phase 2 (Lederman et al., 2014).

occuper un article en tant que tel, mais on retiendra que l'enjeu majeur reste la réussite d'une chirurgie d'exérèse complète, et ce le plus tôt possible, avec une morbidité aussi faible que possible - en évitant autant que possible les stomies, et que cette résection complète est le facteur pronostique le plus important, quel que soit le moment de la chirurgie.

Familles à haut risque

Le Pr Karin Dahan a rappelé les recommandations officielles à retenir pour identifier les familles à haut risque de mutations BRCA:

- trois apparentées avec un cancer du sein,
- deux apparentées mais dont l'un a été diagnostiqué avant 50 ans,
- une apparentée avec un cancer du sein bilatéral,
- une histoire de cancer du sein masculin dans la famille;
- la combinaison d'un cancer du sein et d'un cancer ovarien, ou d'un cancer péritonéal primaire dans la famille au premier et au second degré;
- la combinaison de deux antécédents familiaux atteints d'un cancer de l'ovaire, des trompes ou d'un cancer péritonéal primaire.

Le souci reste évidemment l'anamnèse familiale, parfois peu contributive, ce qui amène à proposer le test chez des femmes qui ont eu un cancer de l'ovaire isolé, même sans contexte familial identifié.

Ethique du conseil génétique

Ce qui nous renvoie à la définition du conseil génétique, s'appuyant sur l'évaluation d'un risque héréditaire, sur la base des antécédents médicaux personnels et familiaux. Avec les enjeux importants qu'impliquent un test positif ou négatif, la possibilité que le test ne soit pas informatif, les risques psychologiques et la problématique de la transmission de la mutation aux enfants. C'est pourquoi, a rappelé le Pr Dahan, à l'heure actuelle la prise en charge

Entrée dans l'ère de la médecine de précision

Tel est le mot de la fin du Dr Caroline Duhem après sa présentation sur la place de Lynparza dans l'arsenal de l'oncologue. Une place aujourd'hui définie par les indications et les études pivots, mais une place qui est appelée à évoluer.

Une place qui concerne certes une maladie rare au Grand-Duché, note la spécialiste, avec 20 à 30 cas par an, mais à raison de stades avancés dans plus de 75% des cas. Une maladie, aussi, où l'on a connu peu de progrès au cours des vingt dernières années, de sorte que les avancées reposent avant tout sur le dépistage et sur l'avènement de nouvelles thérapies - chimiothérapies ou thérapies ciblées.

Etudes pivots et perspectives

Les données cliniques sur l'olaparib s'appuient sur 3 études pivots, sur des cancers ovariens en rechute chez des patientes mutées. Actuellement, les indications de traitement diffèrent en Europe, où l'indication concerne la 2^e ligne chez des patientes sensibles, en maintenance après chimiothérapie à base de platine, et aux Etats-Unis, où l'olaparib est enregistrée en monothérapie, en 3^e ligne et au-delà, chez des patientes sensibles ou résistantes.

Se pose à présent la question de



l'évolution des guidelines, et de la place respective des inhibiteurs de la PARP et des agents anti-angiogéniques. Comme l'a souligné Caroline Duhem, l'olaparib a en effet différentes perspectives: monothérapie dans les autres tumeurs solides, ou dans des cancers séreux de haut grade chez des patientes non mutées, mais aussi en association, à la chimiothérapie ou à d'autres thérapies ciblées, pour lesquelles les études de phase III sont en cours. Il s'agit donc clairement d'une molécule qui d'ores et déjà signe l'entrée dans la médecine de précision, mais n'a certainement pas dit son dernier mot. ■

des analyses génétiques est soumise à accord préalable du Contrôle médical de la sécurité sociale (CMSS), et l'analyse de génétique moléculaire doit être diagnostiquée et non prédictive.

Pour rendre son avis, le CMSS se base sur la production d'une ordonnance médicale motivée reposant obligatoirement sur un conseil génétique spécialisé réalisé (préférentiellement) par un médecin spécialiste en médecine génétique (consentement signé), accompagnée d'un dossier médical y as-

sociant arbre généalogique, données cliniques et familiales ainsi qu'une justification (score de Manchester...), la prise en charge chez les parents au premier degré du patient index étant alors limitée à la seule analyse visant la recherche de la mutation spécifique déjà détectée chez le patient index et apparentée au 1^{er} degré. ■

*Dr R. Dehesbaye,
d'après une soirée scientifique organisée par les laboratoires AstraZeneca*



Healthcare Summit 2015

Objets connectés: le patient acteur de sa santé

Pour sa deuxième édition, le 6 octobre 2015, le Healthcare Summit aura pour thème le secteur en plein essor des objets connectés. Avant-goût et orateurs attendus.

Toujours sur le patronage de Lydia Mutsch, ministre de la Santé, l'édition 2015 devrait à nouveau être enrichissante, avec notamment des orateurs tels que Nathalie Beslay, avocate, qui a entre autres été chargée de mission pour l'Institut de Prospective Technologique de Séville (DG XI Commission Européenne) en 1995 sur les enjeux et les risques de l'introduction des nouvelles technologies en milieu de santé, et conseiller technique du Secrétaire d'Etat à la santé en 1996 sur les questions bioéthiques. Son cabinet a été classé fin 2014 au premier rang des cabinets d'avocats spécialisés en santé électronique.

Un médecin pionnier

Autre grande pointure, le Dr Nicolas Postel-Vinay (Hôpital Européen Georges Pompidou), un des premiers à utiliser les potentialités de l'internet médical disponible en France à compter de 1996-1997 tant pour l'information des médecins que l'éducation thérapeutique des patients. Ceci s'est notamment concrétisé par la création du site www.automesure.com, ou la mise en place de la liste d'alerte mail de la Société de Pneumologie de Langue Française.

En 2013, Nicolas Postel-Vinay a également développé le site centre-hypertension.com à la demande de l'unité d'hypertension artérielle de l'Hôpital Européen Georges Pompidou. Enfin, actuellement, Nicolas Postel-Vinay travaille aux possibilités de consolider le lien entre unités de recherche clinique et patients dans le cadre des cohortes prospectives de maladies rares (e-co-

hortes) dans le but de limiter les pertes de suivi et faciliter le contact avec des patients résidant loin du centre de recherche de référence. De même il envisage un projet de téléconsultation pour les patients internationaux.

Patient du futur

Autre intervenant de haut niveau, le Dr Judith Nicogossian, anthropologue biologique rattachée à l'équipe TIMC/IMAG de la faculté de médecine de Grenoble, abordera le futur des nouvelles technologies dans la relation médecin-patient, questionnant les idéologies du «patient du futur», par exemple celles défendues par le Massachusetts Institute of Technology (MIT), pour lesquelles des scientifiques et des chercheurs travaillent à développer les «techies», technologies portatives. Le patient

n'aurait plus besoin de passer par l'intermédiaire du médecin généraliste: un smartphone équipé d'un casque et de capteurs proposerait à chacun les analyses cardiaques, l'ensemble des bilans de santé dont les résultats seraient directement traités et communiqués au patient par l'utilisation de l'interface. Le patient aurait ainsi un accès direct à l'envoi de ses analyses et à ses résultats médicaux. Mais sur le plan de l'anthropologie et de l'humain, est-ce vraiment possible et souhaitable ?

Orateurs luxembourgeois

Sont également attendus comme orateurs, deux personnalités impliquées au Grand-Duché, à savoir Denis Laloi, infirmier, actuellement directeur des soins au CHNP, qui s'investit dans le suivi du projet «chat and more» en psychiatrie juvénile à l'Hôpital Kirchberg (suivi extrahospitalier du patient via la création d'un Blog par celui-ci durant son séjour hospitalier), et dans l'initiation du projet e-learning pour la psychiatrie à l'Hôpital Kirchberg, ainsi que Violaine Langlet, juriste, Data Protection Officer à l'agence eSanté et member of the Board à l'APDL (Association pour la Protection des Données au Luxembourg). ■

Infos: www.healthcare.lu

RETOUR SUR L'ÉDITION 2014

Placé sous le haut patronage du Ministère de la Santé, le premier Luxembourg Healthcare Summit s'est tenu le 5 juin 2014, comptant pour sa première édition plus de 350 inscriptions de professionnels de la santé.

Pour rappel, en 2014, les points forts étaient la conférence du Pr André Grimaldi (Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris) sur les avantages et les inconvénients des différents modèles de financement que nous connaissons dans nos pays occidentaux (prix de la journée, budget global et paiement à l'acte), et le panel autour du Dossier de Soins Partagé.

Un thème qui a évidemment créé le débat puisque tous les professionnels, dont les médecins, ne sont pas tous du même avis sur la question. La table ronde avait réuni Hervé Barge, Directeur général de l'Agence eSanté, Patrice Blémont, Inspecteur Général de l'Administration de l'Education Nationale et de la Recherche, Christophe Nardin, Directeur de LUXITH GIE, le Docteur Simone Niclou de NORLUX Neuro-Oncology Laboratory et membre du comité de direction du LIH (Luxembourg Institute of Health), et le Docteur Daniel Mart autour du projet national de partage d'informations dans le domaine de la santé.

Bonendro[®] 1000/880

Boîte combinée de
Alendronate 70 mg comprimés + **D-vital[®] forte** 1000 mg/880 UI

D-vital[®] forte 1000/880

Calci-BoneD3[®]

WILL PHARMA
LUXEMBOURG

NOUVEAU XIGDUO®

Produit	Dosage	conditionnement	Prix Public
Xigduo	5/1000 mg	56	44,75
Xigduo	5/1000 mg	196	137,80
Xigduo	5/850 mg	56	44,75
Xigduo	5/850 mg	196	137,80

XIGDUO® combine l'efficacité de la dapagliflozine (**Forxiga®**), le seul SGLT-2i avec des données d'efficacité et de sécurité sur 4 ans et la **metformine HCl**, molécule de référence pour le traitement du diabète de type 2^{1,5}

2 actions complémentaires pour des bénéfices multiples^{1-5,#}



- Réduction significative et durable de l'HbA1c^{1-5,*,#}
- Effet additionnel de la perte de poids^{1§,#}
- L'efficacité prouvée de 2 traitements pour le diabète de type 2 dans un seul comprimé^{1, #}

References:

1. XIGDUO®. Summary of product characteristics, latest version

2. Bailey CJ, et al. Lancet 2010;375:2223-33.

3. Bailey CJ, et al. BMC Med 2013;11;43.

4. FORXIGA®. Summary of product characteristics, latest version

5. Del Prato et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Mar 4. doi: 10.1111/dom.12459

* Sur 1 étude de 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de l'étude de 208 semaines)

La bioéquivalence de Xigduo a été démontrée en cas d'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine. Aucun essai clinique thérapeutique n'a été réalisé avec les comprimés de Xigduo.

§ **FORXIGA®** et **XIGDUO®** ne sont pas indiqués pour la prise en charge de l'obésité. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques.

° <http://www.cns.lu/prestataires> - liste positive


xigduo®
(dapagliflozin and metformin HCl)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

INFORMATIONS ESSENTIELLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés, Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine. Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés : Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé (comprimé). Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés, marrons, biconvexes, ovales 9,5 x 20 mm, avec « 5/850 » gravé sur une face et « 1067 » gravé sur l'autre face. Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés : Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ovales 10,5 x 21,5 mm, avec « 5/1000 » gravé sur une face et « 1069 » gravé sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques Xigduo est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique :

- chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée + en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations) ;
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie *Pour les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline* La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine (voir rubrique "Composition qualitative et quantitative"). Les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, doivent recevoir une dose totale quotidienne de Xigduo équivalente à 10 mg de dapagliflozine, plus la dose totale quotidienne de metformine identique à celle déjà prise ou une dose appropriée la plus proche thérapeutiquement. Lorsque Xigduo est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme un sulfamide hypoglycémiant, une dose inférieure d'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP et "Effets indésirables").

Pour les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine et de metformine Les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine (dose totale quotidienne de 10 mg) et de metformine à Xigduo doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes de dapagliflozine et de metformine que celles précédemment reçues ou la dose appropriée de metformine la plus proche thérapeutiquement.

Populations spéciales

Insuffisance rénale Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (patients présentant une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 ml/min/1,73 m²) ; voir rubriques "Contre-indications".

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP.

Insuffisance hépatique Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques "Contre-indications", "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP).

Patients âgés (≥ 65 ans) La metformine étant éliminée en partie par le rein et les patients âgés étant plus susceptibles de souffrir d'une réduction de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques "Contre-indications" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Le risque de déplétion volémique sous dapagliflozine doit également être pris en considération (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus sous dapagliflozine, l'initiation du traitement au sein de cette population n'est pas recommandée.

Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Xigduo chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration Xigduo doit être pris deux fois par jour au cours des repas afin de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3 Contre-indications Xigduo est contre indiqué chez les patients avec :

- hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP ;
- acidocétose diabétique, pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale modérée et sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min ; DFGe < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection sévère, choc ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc ;
- insuffisance hépatique (voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP) ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP).

4.4 Effets indésirables La bioéquivalence de Xigduo a été démontrée en cas d'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine (voir la rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucun essai clinique thérapeutique n'a été réalisé avec les comprimés de Xigduo.

Dapagliflozine associée à la metformine

Résumé du profil de sécurité Dans le cadre d'une analyse de 5 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo en association avec la metformine, les résultats de tolérance étaient similaires à ceux obtenus lors de l'analyse poolée pré-spécifiée des 12 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo (voir Dapagliflozine, Résumé du profil de tolérance, ci-dessous). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé dans le groupe traité par la dapagliflozine et la metformine par rapport à ceux signalés pour chacun des composants. Dans l'analyse poolée spécifique associant la dapagliflozine à la metformine, 623 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg en ajout de la metformine et 523 ont été traités par placebo et la metformine.

Dapagliflozine

Résumé du profil de sécurité Dans le cadre d'une analyse poolée pré-spécifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides hypoglycémisants et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans des études cliniques contrôlées versus placebo avec la dapagliflozine en association à la metformine, la dapagliflozine seule et la metformine seule et sur l'expérience post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différentes catégories de fréquence adoptent 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. Effets indésirables des études cliniques avec la dapagliflozine et la metformine à libération immédiate et des données de post commercialisation^a

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent*	Peu fréquent**	Très rare
Infections et infestations		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{1,2,3} Infection des voies urinaires ^{4,5,6}	Infection fongique**	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (quand utilisée avec SU ou insuline) ⁹		Déplétion volémique ^{8,9} Soit**	Acidose lactique Carence en vitamine B12 ^{9,10}
Affections du système nerveux		Trouble du goût ¹ Sensation vertigineuse		
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux ¹¹		Constipation** Sécheresse buccale**	
Affections hépatobiliaires				Troubles de la fonction hépatique ⁵ Hépatite ¹
Affections de la peau et du tissu sous cutané				Urticaire ¹ Erythème ¹ Prurit ¹
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale*		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie ^{1,2}	Nycturie** Altération de la fonction rénale ^{1,2,3}	

Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvo-vaginal** Prurit génital**
Investigations		Augmentation de l'hématocrite ¹ Diminution de la clairance rénale de la créatinine ³ Dyslipidémie ⁶	Élévation de la créatininémie ^{1,2,3} Élévation de l'urémie** Perte de poids**

Le tableau présente les effets indésirables observés à partir de données recueillies jusqu'à 24 semaines (court terme) indépendamment de l'intervention glycémique, à l'exception de ceux marqués du symbole §, pour lesquels les catégories d'effets indésirables et de fréquence sont basées sur les informations contenues dans le récapitulatif des caractéristiques du produit de la metformine disponibles au sein de l'Union européenne.¹ Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations : La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédefinis : infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection périnéale, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.¹ L'infection du tractus urinaire inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection du tractus urinaire, cystite, infection du tractus urinaire par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.¹ La déplétion volémique polémique, par exemple, les termes recommandés prédefinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension.¹ La polyurie inclut les termes préférés : pollakiurie, polyurie, augmentation de l'excrétion urinaire.¹ La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite était de 2,3% pour la dapagliflozine 10 mg versus -0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite +55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo.¹ Un traitement au long cours par la metformine a été associé à une réduction de l'absorption de vitamine B12 très rarement susceptible d'entraîner une carence en vitamine B12 cliniquement significative (par exemple, une anémie mégaloblastique). Les symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements, les diarrées, les douleurs abdominales et la perte d'appétit apparaissent plus fréquemment au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.¹ La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 % . Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ** Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % des sujets et chez ≥ 0,1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo

Description de certains effets indésirables Dapagliflozine plus metformine

Hypoglycémie Lors d'études réalisées avec la dapagliflozine en association à la metformine, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés à des fréquences similaires chez le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg et la metformine (6,9 %) et chez le groupe recevant le placebo et la metformine (5,5 %). Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été observé. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté.

Dapagliflozine Hypoglycémie La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association à l'insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Lors d'une étude réalisée en ajout de l'insuline allant jusqu'à 104 semaines, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 0,5 % et 1,0 % des sujets sous dapagliflozine 10 mg et insuline aux semaines 24 et 104, respectivement, et chez 0,5 % des sujets traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés, respectivement, chez 40,3 % et 53,1 % des sujets ayant reçu de la dapagliflozine 10 mg et de l'insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des sujets ayant reçu le placebo et l'insuline.

Déplétion volémique Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des sujets, et se sont réparties de manière équilibrée entre les sujets traités par la dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des sujets ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les sujets ont répondu à un traitement standard et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les sujets avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Infections des voies urinaires Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les sujets ayant reçu la dapagliflozine comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). La plupart des infections étaient légères à modérées, les sujets ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les sujets ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Augmentation de la créatinine Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex. : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 ml/min/1,73m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 60 et <60ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Hormone parathyroïdienne (PTH) De faibles augmentations du taux de PTH sérique ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les sujets ayant des concentrations initiales de PTH élevées. L'ostéodensitométrie chez les sujets ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans.

Tumeurs malignes Lors des essais cliniques, la proportion globale de sujets présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les sujets traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique "Données de sécurité préclinique" du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieur à 1 pour certains tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post commercialisation.

Population spécifique Patients âgés (≥ 65 ans) Chez les sujets de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des sujets traités par la dapagliflozine et 3,8 % des sujets traités par placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les sujets de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des sujets traités par la dapagliflozine et par le placebo respectivement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique**, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATIF II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg**, Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE AstraZeneca AB-SE-151 85 Södertälje-Suède

6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimés, EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimés, EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimés, EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple), EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 comprimés, EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 comprimés, EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimés, EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 comprimés, EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 comprimé (unidoses), EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple).

7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 12/2014 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

EndoCert: certification et benchmarking

EndoCert est un système de certification dont les principes fondamentaux ont été élaborés par les grandes sociétés scientifiques allemandes en orthopédie (DGOOC, DGOU, BVOU) et implémentés par une société de certification agréée (ClarCert). Les premières certifications selon ce modèle ont commencé en octobre 2012. Au 4 octobre, donc à un an, 53 centres étaient certifiés et 126 certifications étaient en cours.

destiné à ce moment-là uniquement à des centres en Allemagne. Cependant, nous avons pu convaincre les responsables de la certification de nous accepter pour la démarche de certification en tant que premier centre étranger. De janvier à mars 2013, un groupe de travail interdisciplinaire a ainsi répondu aux exigences du cahier des charges. La demande officielle a été introduite le 31 mars 2013. Le pré-audit a eu lieu le 18 avril 2013 et l'audit principal du 24 au 25 septembre 2013. La décision finale d'attribution du certificat au Centre Endoprothétique du Kirchberg (CEK) a été prise par la commission de certification le 10 décembre 2013. Le CEK est devenu ainsi le premier Centre Endoprothétique certifié selon EndoCert en dehors de l'Allemagne.

Centres de compétence et d'excellence

Notre volonté d'améliorer continuellement la prise en charge de nos patients en orthopédie et la volonté politique de créer au niveau national des centres de compétence et d'excellence ne peut se traduire que par la formation spécifique et continue des intervenants couplée à l'optimisation et la standardisation des processus cliniques ainsi que la comparaison des résultats à des références nationales et internationales.

Nous avons identifié la certification par un organisme indépendant et comptant comme procédure de garantie et d'amélioration de la qualité de la prise en charge de ce domaine important de l'économie de la santé que représente la chirurgie endoprothétique de la hanche et du genou.

En tant que chirurgiens, nous sommes en permanence désireux de pouvoir exercer notre art au plus haut niveau de qualité. Pour cela, il faut des repères fiables: un benchmarking national et international est indispensable pour

En janvier 2013, nous avons proposé à nos confrères du groupe ORTHOLUX de demander la certification EndoCert pour concrétiser notre vision bien précise de la qualité dans la chirurgie des prothèses totales de la hanche et du genou. Vu le nombre de prothèses réalisées par an au

sein de notre groupe et vu les démarches de qualité déjà entreprises dans le passé, une formalisation de notre concept de centre de compétence s'imposait en quelque sorte avec la création d'EndoCert.

Une demande préliminaire a d'abord été nécessaire, puisque EndoCert était



systématiquement. Il nous est maintenant possible de démembrer les types d'intervention de notre Centre Endoprothétique, de les attribuer aux différents chirurgiens et de les mettre en relation avec les indicateurs de qualité demandés par le référentiel EndoCert. Par exemple, après chaque prothèse de hanche, l'angle d'inclinaison du cotyle est mesuré, tout comme un suivi clinique et radiologique des complications classiques est réalisé de manière prospective. Aussi, une corrélation avec nos enquêtes de satisfaction peut avoir lieu.

L'illusion d'une qualité de soins de santé pour tous

Les défaillances de notre système de santé sont évidentes. Davantage soucieux de maintenir l'illusion d'une haute qualité de soins de santé pour tous que de progresser vers une réelle amélioration de celle-ci, le système touche à ses limites. Il nous semble, en tant qu'acteurs responsables vis-à-vis de nos patients, indispensable et urgent de prendre l'initiative sur le plan de la qualité. Un champ d'action bien délimité tel que l'endoprothétique de la hanche et du genou se prête idéalement à un projet pilote, dont le développement peut à la fin du processus résulter dans un système de gestion global de la qualité en médecine.

s'orienter et se comparer. La certification EndoCert fournit précisément ce cadre de référence international. Elle nous donne à la fois les instruments nécessaires à la gestion de notre niveau de qualité et, par les audits de contrôle annuels, la garantie de maintien de cette qualité internationale.

Luxembourg: données incomplètes, biaisées ou inexistantes

Lors du processus de certification, nous nous sommes encore rendus compte que le benchmarking est

aujourd'hui inexistant au Luxembourg. Les données épidémiologiques les plus élémentaires, notamment sur le nombre de pathologies traitées et le traitement appliqué, sont incomplètes, biaisées ou tout simplement n'existent pas. Une comparaison nationale ou internationale fiable des chiffres de base est impossible. On s'est d'ailleurs demandé comment les responsables de la politique de santé, depuis des décennies, peuvent diriger un système sans connaître ses paramètres clés. Nous avons ainsi commencé à recueillir les chiffres propres à notre institution et à les évaluer



Neulasta®
(pegfilgrastim)

Responsible editor: Luc Van Driessche NO-BELUX-AMG-071-2014-February-P



Nos ambitions étaient dès le début situées à différents niveaux: d'abord une amélioration de la qualité de la prise en charge pour nos patients dans notre centre, ensuite un transfert de ce projet vers toutes les institutions et acteurs actifs en chirurgie endoprothétique, finalement par analogie la mise en place de tels projets dans tous les domaines de la médecine. Il faut citer dans ce contexte l'approche malheureuse envers le principe des centres de compétence que le dernier plan hospitalier a entrepris. Il est insensé de vouloir concentrer la prise en charge de pathologies fréquentes dans des centres géographiquement localisés. Les pathologies courantes doivent être proposées selon des processus normés et avec une garantie de savoir-faire et de suivi dans toutes les institutions répondant au référentiel de qualité établi, faisant donc fonction d'un centre de compétence virtuel. Le centre de compétence concentrant dans un lieu géographique défini la prise en charge de certaines pathologies s'apprête aux pathologies rares et/ou aux traite-

ments onéreux. Ici, le modèle des centres nationaux, gérés communément par les différents acteurs hospitaliers, devrait être poursuivi. Or, en revoyant la liste des centres de compétences proposés par le plan hospitalier, on se demande bien selon quel concept et avec quelle vision à long terme elle a été élaborée.

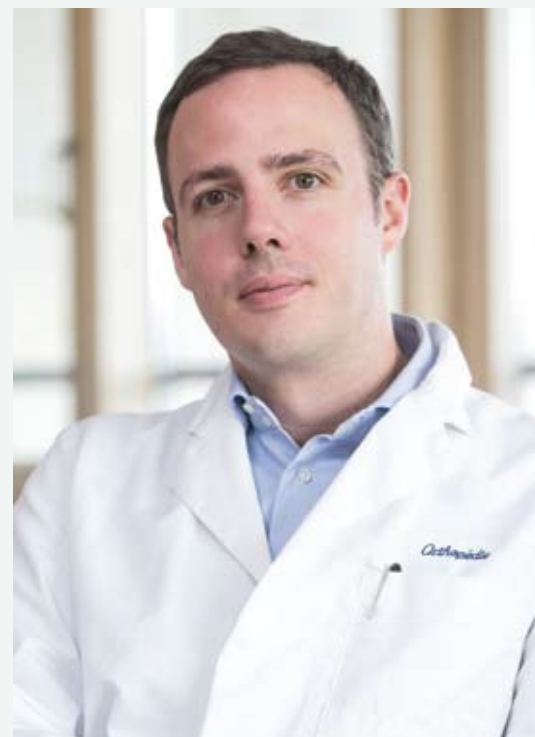
Registre de prothèses à Luxembourg

Concrètement, notre ambition à moyen terme est la création d'un registre de prothèses au Luxembourg. En effet, de tels registres existent dans les pays scandinaves depuis la fin des années 1970. Il s'agit d'une base de données recueillant obligatoirement toute prothèse implantée. Les cas de complications ou de reprises sont recensées par le même registre, de manière à ce que l'analyse régulière et systématique de celles-ci permette l'identification de leurs causes. Depuis l'introduction de leurs registres, la Suède et la Finlande ont su réduire leurs taux de reprises de prothèses de 18 à 8%; aux Etats-Unis, où un registre de prothèses fait défaut, le taux de complications est resté stable autour de 18%.

L'aspect économique est devenu très important en médecine: le coût des traitements au Luxembourg est croissant, d'une part à cause du haut niveau de salaire du personnel, d'autre part à cause du nombre croissant de pathologies dues à l'âge et au com-

portement de la population. L'effet multiplicateur nous oblige à faire des économies au niveau des coûts des implants, en réduisant le nombre de nos fournisseurs et en augmentant nos volumes d'achat. La réduction des complications et des reprises, souvent très coûteuses, est la contribution clé que les chirurgiens peuvent faire dans ce contexte. EndoCert et le registre de prothèses en sont les instruments. ■

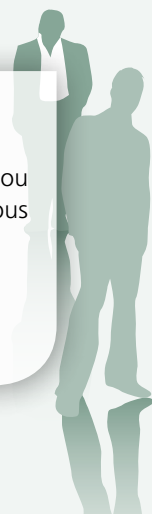
*Drs Pit Putzeys
et Philippe Wilmes**



Cette rubrique est la vôtre

Si vous souhaitez apporter vos commentaires sur des faits d'actualité ou réagir à des articles parus dans *Semper Luxembourg*, n'hésitez pas à nous écrire, de préférence par mail: drmertens@dsb.lu.

* Titre et intertitres par la rédaction de Semper Luxembourg.
Les textes de la rubrique carte blanche n'engagent que leurs auteurs. La rédaction de Semper se réserve le droit de publication, et pourra abréger ou remanier les textes en en préservant le sens.
Titre, introduction et intertitres sont laissés à l'appréciation de la rédaction.



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

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Lynparza 50 mg gélules **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélule blanche, opaque, de taille 0, portant la mention "OLAPARIB 50 mg" et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. **4.2**

Posologie et mode d'administration Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patientes doivent avoir une confirmation de mutation (germinale ou somatique) du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA) avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel BRCA doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Les données sont limitées chez les patientes ayant des tumeurs avec une mutation du gène BRCA d'origine somatique (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations du gène BRCA doit être effectué conformément aux réglementations locales. **Posologie** La dose recommandée de Lynparza est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg. Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). *Oubli d'une dose* Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. *Adaptations de la dose* Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique "Effets indésirables"). La réduction de dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg). Si une nouvelle réduction finale de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 100 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) peut être alors envisagée. *Patientes âgées* Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus. *Patientes avec une insuffisance rénale* L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition à Lynparza n'a pas été étudié. Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). Les données sont limitées chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez ces patientes insuffisantes rénales. Lynparza peut seulement être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel et la fonction rénale de la patiente et les événements indésirables devront être surveillés étroitement. *Patientes avec une insuffisance hépatique* L'effet de l'insuffisance hépatique sur l'exposition à Lynparza n'a pas été étudié. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale), établies. *Patientes non-caucasiennes* Les non-caucasiennes sont limitées. Cependant, sur la base de l'appartenance ethnique (voir RCP). *Patientes avec un indice fonctionnel* disponibles sont très limitées chez les patientes *Population pédiatrique* La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies. Aucune Lynparza est utilisé par voie orale. Compte tenu l'olaparib, les patientes doivent prendre nourriture et s'abstenir de manger pendant de

4.3 Contre-indications Hypersensibilité mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" mais après la dernière prise (voir RCP). **4.4 Mises en garde spéciales** **Hématologique** Une toxicité hématologique à l'olaparib induisant des diagnostics cliniques neutropénie, de thrombocytopénie et de (grade 1 ou 2 évalué selon les Critères de Indésirables (CTCAE : Common Terminology doivent pas débuter le traitement par Lynparza une thérapie anti-cancéreuse antérieure n'est plaquettes et de neutrophiles doivent être ou être de grade (CTCAE 1). La détermination complète, suivie par une surveillance mensuelle mois de traitement puis de façon périodique cliniquement significatives de ces paramètres développe une toxicité hématologique sévère le traitement par Lynparza doit être interrompu doivent être initiés. Si les paramètres 4 semaines d'interruption du traitement par myélogramme et/ou une analyse myélodysplasique/leucémie aigüe myéloïde

leucémie aigüe myéloïde (SMD/LAM) ont été qui avaient reçu Lynparza seul ou en association majorité des cas ont été fatals. La durée du ont développé un SMD/LAM variait de moins typiques de SMD secondaire/LAM liée à la présentaient des facteurs potentiels favorisant des cas étaient des patientes porteuses de avaient des antécédents de cancer antérieur ou patientes avaient reçu auparavant un beaucoup avait également reçu d'autres agents le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant que la patiente soit traitée de façon appropriée. est recommandé, Lynparza doit être interrompu autre traitement anticancéreux. Pneumopathie chez un petit nombre de patientes recevant évolution fatale. Les cas rapportés de clinique cohérent et leur interprétation était nombre de facteurs de prédisposition (cancer pulmonaire sous-jacent, antécédents tabagiques et/ou traitement antérieur par chimiothérapie et radiothérapie). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires tels que dyspnée, toux et fièvre ou de mise en évidence d'une anomalie radiologique, le traitement par Lynparza doit être interrompu et des examens doivent rapidement être initiés. Si la pneumopathie est confirmée, le traitement par Lynparza doit être arrêté et la patiente traitée de manière appropriée. Toxicité embryo-fœtale En raison de son mécanisme d'action (inhibition de PARP), l'olaparib pourrait nuire ou nuire en cas d'administration chez la femme enceinte. Des études non cliniques chez le rat ont montré que l'olaparib induit des effets indésirables sur la survie embryo-fœtale et des malformations fœtales majeures lors d'expositions à des doses inférieures à la dose recommandée chez l'Homme de 400 mg deux fois par jour. *Grossesse/contraception* Lynparza ne doit être pris ni pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace pendant toute la durée de leur traitement et pendant un mois après avoir reçu la dernière prise de Lynparza (voir rubrique "Fertilité, grossesse et allaitement" du RCP). *Interactions* L'administration concomitante d'olaparib avec des inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Si une patiente recevant déjà l'olaparib nécessite un traitement par un inhibiteur du CYP3A4 ou un inhibiteur de la P-gp, une surveillance étroite des effets indésirables liés à l'olaparib et une prise en charge de ces effets par une réduction de dose est recommandée. **4.5 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Le traitement par l'olaparib en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant de l'olaparib en monothérapie ($\geq 10\%$) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une anémie, une neutropénie, une augmentation du volume corporel moyen et une augmentation de la créatinine. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie. Leur fréquence est présentée selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations Of Medical Sciences) des fréquences plus listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA et termes préférés. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). Cette partie inclut uniquement les données provenant d'études terminées pour lesquelles l'exposition des patientes est connue. Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables

Effets indésirables Classe de systèmes d'organes selon MedDRA Fréquence des effets indésirables tous grades CTC
Fréquence des effets indésirables de grade CTC 3 et plus Troubles du métabolisme et de la nutrition **Très fréquent** Diminution de l'appétit **Peu fréquent** Diminution de l'appétit Affections du système nerveux **Très fréquent** Céphalées, Sensation vertigineuse, Dysgueusie **Peu fréquent** Sensation vertigineuse, Céphalées Affections gastro-intestinales **Très fréquent** Nausées, Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie **Fréquent** Douleur abdominale haute, Stomatite **Fréquent** Douleur abdominale haute, Stomatite **Fréquent** Nausées, Vomissements, Diarrhée **Peu fréquent** Douleur abdominale haute, Stomatite Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Très fréquent** Fatigue (y compris asthénie) **Fréquent** Fatigue (y compris asthénie) **Fréquent** Anémie (diminution de l'hémoglobine) ^{a,b} Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles) ^{a,b} Lymphopénie (diminution des lymphocytes) ^{a,b} Augmentation de la créatininémie ^{a,d} Augmentation du volume corporel moyen ^{a,c} Fréquent Thrombocytopénie (diminution des plaquettes) ^{a,b} **Très fréquent** Anémie (diminution de l'hémoglobine) ^{a,b} Lymphopénie (diminution des lymphocytes) ^{a,b} **Fréquent** Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles) ^{a,b} Thrombocytopénie (diminution des plaquettes) ^{a,b} **Peu fréquent** Augmentation de la créatininémie ^{a,d} ^e Représente l'incidence des résultats biologiques et non des événements indésirables rapportés. ^a Les diminutions étaient de grade CTCAE 2 ou plus pour l'hémoglobine, le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et les lymphocytes. ^b Augmentation du volume corporel moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale). Les niveaux semblaient revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblaient pas avoir de conséquences cliniques. ^c Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane jusqu'à 23 % (en pourcentage par rapport à la valeur initiale), restant constante avec le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquences cliniques apparentes. Au départ, les événements indésirables de grade CTCAE 3 concernaient 90 % des patientes et ceux de grade CTCAE 1 concernaient 10 %.

Description d'effets indésirables sélectionnés Les toxicités gastro-intestinales sont fréquemment rapportées lors d'un traitement par l'olaparib et sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), intermittentes et peuvent être prises en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement concomitant (par exemple un traitement antiémétique). Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. L'anémie et les autres toxicités hématologiques sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2) toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont été rapportés. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourrait nécessiter une interruption ou une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire. *Population pédiatrique* Aucune étude n'a été menée chez les patientes pédiatriques. *Autres populations spéciales* Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ≥ 75 ans) et les patientes non-caucasiennes. **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 détails ci-dessous. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATIION Il Place Victor Horta, 40/ 48 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villg Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/14/959/001 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

* Délivré et prise en charge (100%) en milieu hospitalier

1. Ledermann, J. et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:852-861.

NS Approval ID 799105 Revision date 06/2015

She has **BRCA** platinum-sensitive relapsed ovarian cancer.

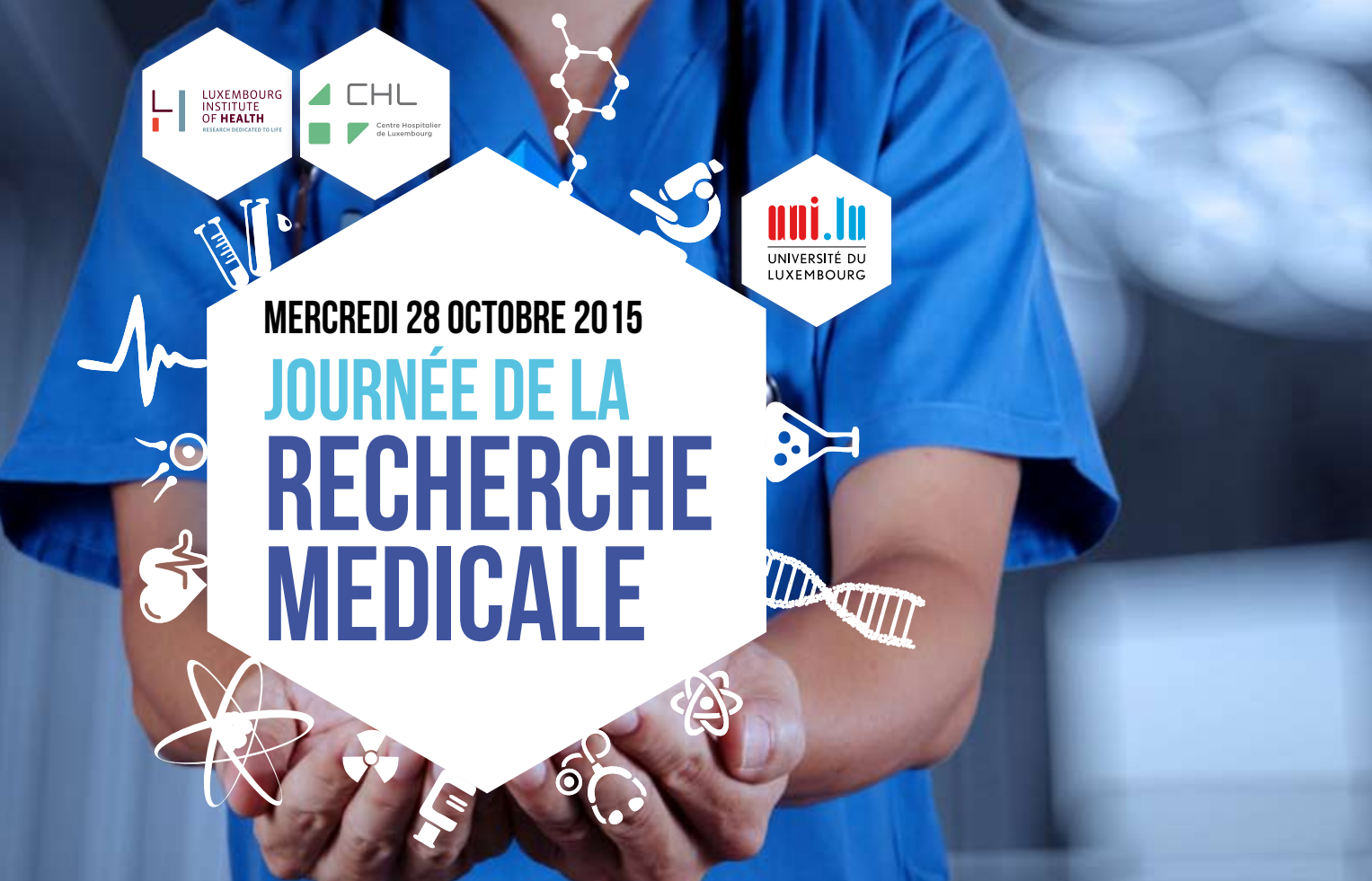
Lynparza[®]
olaparib
capsules 50 mg

Can help her fight back.

Lynparza[®] has a proven, statistically significant benefit in the maintenance setting for BRCA mutated (BRCA m) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients with a median progression-free survival (PFS) of **11.2 months** vs **4.3 months** with placebo (HR 0.18 95% CI 0.10-0.31; **p<0.00001**).¹

car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été données cliniques disponibles chez les patientes aucune adaptation de la dose n'est nécessaire rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du compris entre 2 et 4. Les données cliniques avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les donnée n'est disponible. *Mode d'administration* de l'effet de la nourriture sur l'absorption de Lynparza au moins une heure après la prise de préférence au moins les deux heures suivantes. au principe actif ou à l'un des excipients du RCP. Allaitement pendant le traitement et une rubrique "Fertilité, grossesse et allaitement" du **et précautions d'emploi** *Toxicité* été rapportée chez des patientes traitées par de et/ou des résultats biologiques d'anémie, de lymphopénie généralement légère ou modérée Terminologies Standards pour les Evénements Criteria for Adverse Events)). Les patientes ne tant que la toxicité hématologique induite par pas résolve (les taux d'hémoglobine, de compris dans l'intervalle des valeurs normales initiale de la numération formule sanguine est recommandée au cours des 12 premiers ensuite afin de rechercher des modifications au cours du traitement. Si une patiente ou un besoin répété de transfusions sanguines, et des examens hématologiques appropriés sanguins restent cliniquement anormaux après Lynparza, il est recommandé de pratiquer un cytogénétique du sang. *Syndrôme* Des cas de syndrome myélodysplasique/ rapportés chez un petit nombre de patientes, avec d'autres médicaments anticancéreux ; la traitement par l'olaparib chez les patientes qui de 6 mois à plus de 2 ans. Les cas étaient thérapie anticancéreuse. Toutes les patientes le développement de SMD/LAM ; la majorité mutation gBRCA et certaines de ces patientes de dysplasie de la moelle osseuse. Toutes ces chimiothérapie à base de sels de platine et endommageant l'ADN et de la radiothérapie. Si le traitement par Lynparza, il est recommandé Si un traitement anticancéreux supplémentaire et ne doit pas être donné en association avec un Des cas de pneumopathie ont été rapportés l'olaparib, et certains de ces cas ont eu une pneumopathie ne présentant pas de profil rendue difficile par la présence d'un certain et/ou métastases pulmonaires, maladie

AstraZeneca



La Recherche Médicale à portée de tous

Le 28 octobre prochain aura lieu la première Journée de la Recherche Médicale, organisée par le Centre Hospitalier du Luxembourg et le Luxembourg Institute of Health, en collaboration avec l'Université du Luxembourg, et ouverte au grand public.

R. Bonasera

Cette initiative conjointe fait suite aux six éditions précédentes de la Journée de la Recherche Clinique organisée par le LIH et aux *Education and Research Days* du CHL.

Pour la première fois, cet événement 100% luxembourgeois s'adresse non plus uniquement aux professionnels de la santé mais au grand public.

La sensibilisation est essentielle pour permettre aux chercheurs de continuer leur travail.

Pourquoi sensibiliser le grand public?

Blouses blanches, boîtes de Pétri, cultures et pipettes...

Mais quel est le lien avec le grand public, et pourquoi la sensibilisation est-elle nécessaire?

Qu'elle soit fondamentale ou clinique, la recherche a besoin de financement.

Celui-ci peut être public ou privé mais certaines fondations, sociétés ou associations engagées représentent également un apport non négligeable.

Dès lors, la sensibilisation est essentielle pour permettre aux chercheurs de continuer leur travail. Faute de crédits, beaucoup de projets de recherche sont en effet abandonnés.

Situation qui se répercute sur le recrutement de jeunes chercheurs pour lesquels décrocher une bourse ou un emploi s'avère souvent être une véritable gageure.

La recherche clinique requiert également la participation de volontaires pour les dernières phases d'essais. Et dans certains cas, de malades, prêts à tester les nouveaux traitements. Or, le recrutement de 'testeurs' est une des étapes les plus compliquées: manque de candidats, manque de communication, difficulté en tant que malade à trouver des essais cliniques, etc.

La recherche, l'affaire de tous

La recherche est pourtant toujours plus essentielle. Les changements environnementaux, une population vieillissante, les épidémies et les maladies incurables ou rares demandent une mobilisation de tous les instants et un travail constant. Fruits d'années de travail et d'acharnement, les découvertes qui en découlent ouvrent des pistes de traitement pour des problèmes de santé en perpétuelle évolution. Soutenir nos chercheurs, comprendre leur travail, nous concerne tous. La recherche médicale, c'est l'espoir et l'avenir de toutes les populations du monde.

La Journée de la Recherche Médicale

Au travers de présentations et de workshops interactifs, les orateurs expliqueront en quoi consiste la recherche et pourquoi elle est essentielle. Quelles sont les différentes phases? Comment réalise-t-on une étude clinique? Qu'en est-il de la sécurité et de l'efficacité des médicaments et autres produits à usage humain?

Cette Journée s'attachera également, par une approche ludique et interactive, à améliorer la connaissance des 12-21 ans. Quiz, jeux, vidéos et affiches spécialement conçus pour un public jeune aideront à mieux compren-

Ouvrir des pistes de traitement pour des problèmes de santé en perpétuelle évolution.

Cette Journée s'attachera également, par une approche ludique et interactive, à améliorer la connaissance de la jeune génération.

dre les objectifs d'un essai clinique et les questions éthiques qu'il soulève. Les participants auront la possibilité de rencontrer des professionnels de la recherche et de découvrir leur métier, leur compétence et leur formation. Dans cette optique, le CHL et le LIH ont invité les écoles à promouvoir l'événement auprès de leurs élèves.

La biobanque - une passerelle entre la recherche et la médecine

L'IBBL sera également mise à l'honneur par un jeu de rôle sur le parcours d'un échantillon biologique destiné à la recherche: de la collecte à la préparation dans le laboratoire jusqu'à la conservation. Les avancées en matière de recherche contre la maladie de Parkinson, le cancer et les maladies cardio-vasculaires, seront aussi abordées. De même que la médecine du sport et le traitement de la douleur.

Recherche sur la maladie de Parkinson

Un programme de recherche majeur pour la maladie de Parkinson a récemment été lancé au Luxembourg: le *National Centre for Excellence on Research in Parkinson's Disease*, un programme de 8 ans qui vise à mieux diagnostiquer, et plus rapidement, la maladie de Parkinson.

Rejko Krüger et Nico Diederich, neuro-

logues au CHL et chercheurs au LCSB Université du Luxembourg, donneront un aperçu des objectifs de ce projet de recherche et expliqueront l'importance de la participation de personnes avec et sans la maladie de Parkinson pour l'étude clinique.

Cancer: place du patient et choix thérapeutique

Le cancer ne se traite pas tout seul dans un coin. Les intervenants expliqueront l'importance de la complémentarité dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire (chirurgiens, oncologues) et interprofessionnelle (chercheurs) d'un patient atteint d'un cancer du côlon.

Les maladies cardio-vasculaires

Ce workshop fera la lumière sur les nombreux travaux qui se concentrent actuellement sur les conséquences d'un arrêt cardiaque, et particulièrement sur la recherche de biomarqueurs. Les résultats de ces recherches permettent une meilleure évaluation de l'impact neurologique d'un arrêt cardiaque, et, de fait, une meilleure prise en charge des patients.

Sport et traitement de la douleur

Des sessions parallèles seront consacrées plus particulièrement au sport et à la douleur. Entorse du genou, intervention chirurgicale et rééducation feront l'objet d'une présentation qui montrera comment améliorer la prise en charge du patient pour un meilleur retour à la vie active.

Les techniques de neuromodulation chirurgicale, les programmes de recherche et le traitement de douleurs

DES ENTREPRISES SOCIALEMENT ENGAGÉES

Diverses entreprises ont répondu à l'appel à sponsors lancé par le CHL et le LIH, et ont accepté de montrer leur engagement sociétal en soutenant cet événement. Parmi les principaux sponsors citons Cetrel, Deloitte, ING, Sodexo, la Spuerkeess, l'imprimerie Faber ou encore GO! Express & Logistics.

chroniques seront expliqués en détail. De même que les recherches dans le domaine de la psychologie de la santé. Discipline relativement récente, elle est liée à la compréhension et à la prise en compte de nombreux facteurs psychologiques et sociaux en jeu dans la santé et la maladie.

Recherche médicale et médecine de pointe

Une table ronde, modérée par Mr. Joseph Rodesch du Fonds National de la Recherche, réunira Madame Lydia Mutsch, ministre de la Santé, des représentants du LIH, de l'Université du Luxembourg, d'hôpitaux luxembourgeois et des patients, avec pour objectif de débattre sur des sujets d'actualité: l'impact de la recherche sur la pratique clinique des médecins, la valeur ajoutée d'un hôpital dont les médecins s'impliquent dans la recherche médicale, les questions de financement, etc. Ou encore dans quelle mesure pouvons-nous imaginer une véritable médecine personnalisée grâce à la recherche? Quel paysage législatif et politique au Luxembourg pour la recherche médicale?

Remise des Prix Recherche

La Journée se clôturera par la remise des Prix Recherche qui récompensent les médecins chercheurs et les soignants du CHL qui se sont particulièrement distingués en 2014 par leurs travaux. ■

Comment participer?

En s'inscrivant via le site internet www.jrm.lu où vous trouverez toutes les informations pratiques. Une invitation avec un coupon-réponse est également jointe à ce numéro de Semper Luxembourg. N'hésitez pas à en parler à toute personne ou patient qui pourrait être intéressé!

PROGRAMME



JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE

- 09h00** Accueil des participants
- 09h45** Mot de bienvenue
- 10h00** **INTRODUCTION - VISITE GUIDÉE DES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA RECHERCHE CLINIQUE**
- 10h45** **PAUSE CAFÉ**
- 11h15** **WORKSHOPS PARALLELES - RECHERCHE CLINIQUE**
Recherche clinique en oncologie: rôle des infirmiers de recherche et interactions en milieu hospitalier
 M. Jérôme Graas, LIH
- Atelier interactif: La recherche clinique expliquée aux 12 - 21 ans**
 Mme Luisa von Zedlitz, LIH
- La biobanque - une passerelle entre la recherche et la médecine**
 Dr Nikolai Goncharenko, IBBL
- 12h30** **Session animée par le département des soins du CHL: Optimiser la rééducation cardiaque chez le patient avec une insuffisance cardiaque chronique**
- 13h00** **DEJEUNER BUFFET**
- 14h00** **SESSIONS PARALLELES**
La recherche sur la maladie de Parkinson au Luxembourg: tout le monde peut aider
 Prof. Rejko Krüger, Prof. Nico Diederich, CHL & Université du Luxembourg
- Le médecin et le scientifique face à l'entorse du genou**
 Prof. Romain Seil, CHL & LIH, Prof. Daniel Theisen, LIH
- 14h30** **SESSIONS PARALLELES**
Les maladies cardio-vasculaires
 Dr Daniel Wagner, CHL & LIH, Dr Yvan Devaux, LIH, Dr Pascal Stammet, CHL
- Neurochirurgie et neurologie fonctionnelle**
 Prof. Fernand Anton, Université du Luxembourg, Dr Frank Hertel, CHL, Dr Manon Gantenbein, LIH
- 15h00** **SESSIONS PARALLELES**
CANCER: La place du patient et le choix thérapeutique
 Dr Guy Berchem, CHL & LIH, Dr Santiago Azagra, CHL, Prof. Simone Niclou, LIH, Prof. Serge Haan, Université du Luxembourg, Mme Roxane Batutu, LIH
- La recherche dans le domaine de la psychologie de la santé**
 Dr Laurent Le Saint, CHL, Prof. Dieter Ferring, Université du Luxembourg, Dr Gloria Aguayo, LIH
- 15h30** **PAUSE CAFÉ**
- 16h00** **TABLE RONDE**
Recherche médicale et médecine de pointe
 MODERATION: Joseph Rodesch, Fonds National de la Recherche
 Participants: Représentants des hôpitaux & institutions scientifiques et médicales du Luxembourg.
- 17h00** **REMISE DES PRIX RECHERCHE**
 Ces prix récompensent les médecins chercheurs et les soignants du CHL qui se sont particulièrement distingués en 2014 par leurs travaux de recherche.
- 18h00** **COCKTAIL**

EN PARTENARIAT AVEC:

medSpace.lu let's be healthy Semper LUXEMBOURG

La Maladie de Verneuil
me donnait le sentiment
d'être **intouchable**

**Le plaisir d'être
à nouveau
réunis**

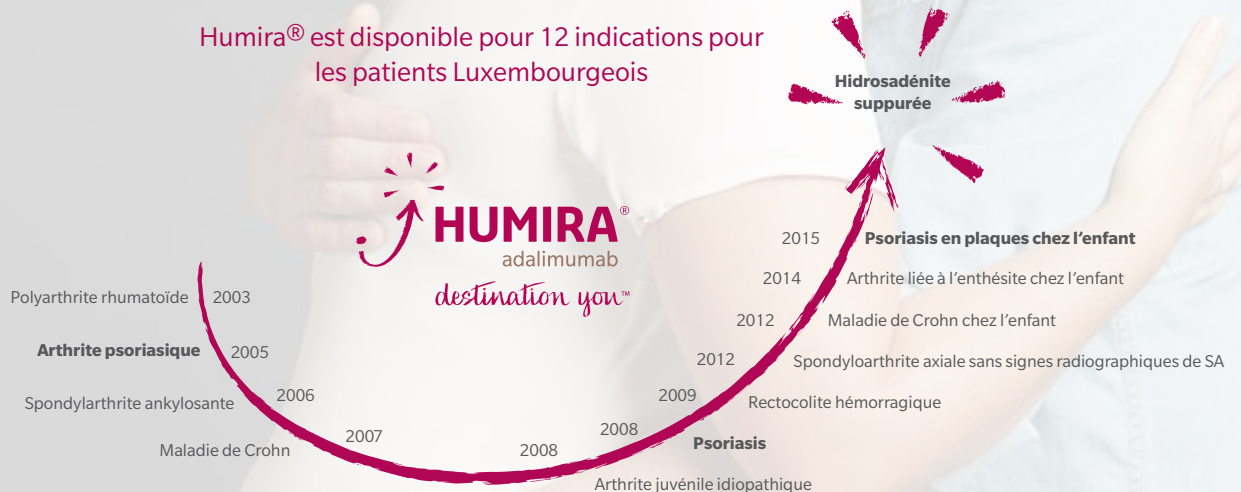
Je **me sens bien**
dans ma peau

Moins d'abcès,
moins de douleur



Enfin,
le premier traitement enregistré pour
l'**Hidrosadénite Suppurée**
(Maladie de Verneuil)

Humira® est disponible pour 12 indications pour
les patients Luxembourgeois



Plus de 850.000 patients, atteints d'une maladie inflammatoire chronique ont déjà pu bénéficier de l'efficacité d'Humira®.

abbvie

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Humira 40 mg solution injectable en seringue préremplie / Humira 40 mg solution injectable en stylo prérempli / Humira 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Une seringue unidose préremplie de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab / Un stylo prérempli unidose de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab / Un flacon de 0,8 ml contient 40 mg d'adalimumab. L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. Liste des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. Solution limpide, incolore. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Polyarthrite rhumatoïde: Humira en association au méthotrexate est indiqué pour: le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate - le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. Humira peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptable. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. Arthrite juvénile idiopathique: Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire: Humira en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Humira peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptable (pour l'efficacité en monothérapie, voir rubrique 5.1). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans. Arthrite liée à l'enthèse: Humira est indiqué pour le traitement de l'arthrite active liée à l'enthèse chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel (voir rubrique 5.1). Spondylarthrite axiale: - Spondylarthrite ankylosante (SA): Humira est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant une réponse inadéquate au traitement conventionnel. - Spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA: Humira est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rhumatisme psoriasique: Humira est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'Humira ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie (voir rubrique 5.1) et améliore les capacités fonctionnelles. Psoriasis: Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvarthérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent: Humira est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. Hidrosadénite suppurée (HS): Humira est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. Maladie de Crohn: Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent: Humira est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Rectocolite hémorragique: Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et le 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Le traitement par Humira doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles Humira est indiqué. Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par Humira. Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter Humira, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié. Pendant le traitement par Humira, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés. **Posologie: - Polyarthrite rhumatoïde:** Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'Humira est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par Humira. Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par Humira. En ce qui concerne l'association aux autres médicaments anti-rhumatismaux de fond autres que le méthotrexate, voir rubriques 4.4 et 5.1. En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur réponse à Humira, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines. **Interruption du traitement:** Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement, par exemple avant une intervention chirurgicale ou en cas d'infection sévère. Les données disponibles suggèrent que la ré-introduction d'Humira après un arrêt de 70 jours ou plus entraîne une réponse clinique de même ampleur et un profil de tolérance similaire à celui observé avant l'interruption du traitement. - Spondylarthrite axiale incluant la spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique: La posologie recommandée d'Humira pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, de spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA et pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. - Psoriasis: La posologie recommandée d'Humira pour débuter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. - Hidrosadénite suppurée: Le schéma posologique recommandé d'Humira chez les patients adultes atteints d'hidrosadénite suppurée (HS) est d'une dose initiale de 160 mg au Jour 1 (administrée sous forme de 4 injections de 40 mg sur un jour ou de 2 injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), suivie d'une dose de 80 mg deux semaines après, au Jour 15 (administrée sous forme de 2 injections de 40 mg sur un jour). Deux semaines plus tard (Jour 29), poursuivre avec une dose de 40 mg chaque semaine. Si nécessaire, les antibiotiques peuvent être poursuivis au cours du traitement par Humira. Au cours du traitement par Humira, il est recommandé au patient de nettoyer quotidiennement ses lésions avec un antiseptique topique. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez les patients ne présentant pas d'amélioration pendant cette période. Si le traitement est interrompu, Humira 40 mg par semaine pourrait être réintroduit (voir rubrique 5.1). Le bénéfice et le risque d'un traitement continu à long terme doivent faire l'objet d'une évaluation régulière (voir rubrique 5.1). - Maladie de Crohn: Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn active modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par Humira et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, Humira pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée. Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines. Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. - Rectocolite hémorragique: Chez les patients adultes atteints de rectocolite hémorragique modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique. Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais. Sujets âgés: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Insuffisants rénaux et/ou hépatiques: Humira n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Il n'est pas possible de recommander des posologies. **Population pédiatrique: - Arthrite juvénile idiopathique: - Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 2 à 12 ans:** La posologie recommandée d'Humira pour les patients âgés de 2 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 20 mg d'adalimumab (pour les patients de 2 à 4 ans) et jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab (pour les patients de 4 à 12 ans) toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (voir tableau 1 du RCP). Un flacon pédiatrique de 40 mg est disponible pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg. - Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire à partir de 13 ans: Pour les patients à partir de 13 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines quelle que soit la surface corporelle. Pour administrer la dose complète de 40 mg, il existe aussi un pen de 40 mg et une seringue préremplie de 40 mg pour les patients. Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 12 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les patients âgés de moins de 2 ans dans cette indication. **Arthrite liée à l'enthèse:** La posologie recommandée d'Humira pour les patients à partir de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthèse est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient (voir tableau 1 du RCP). Humira n'a pas été étudié chez les patients de moins de 6 ans atteints d'arthrite liée à l'enthèse. - Psoriasis en plaques de l'enfant et l'adolescent: La posologie recommandée d'Humira est de 0,8 mg/kg (jusqu'à un maximum de 40 mg par dose) administrée en injection sous-cutanée

toutes les semaines pour les deux premières doses, puis toutes les deux semaines. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais. Si un retraitement par Humira est indiqué, les recommandations ci-dessus pour la posologie et la durée de traitement doivent être suivies. La sécurité d'Humira chez l'enfant et l'adolescent présentant un psoriasis en plaques a été évaluée sur une durée moyenne de 13 mois. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication. Le volume d'injection est déterminé en fonction du poids du patient (voir tableau 2 du RCP). - Maladie de Crohn de l'enfant et l'adolescent: - Enfants et adolescents de poids < 40 kg atteints de maladie de Crohn: Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 40 mg à la semaine 0, suivi de 20 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 80 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 2 injections par jour), 40 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les semaines. - Enfants et adolescents de poids ≥ 40 kg atteints de maladie de Crohn: Chez les enfants et adolescents atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'Humira est de 80 mg à la semaine 0, suivi de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables peut être plus élevé pendant cette phase d'induction. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Certains patients chez qui une réponse insuffisante au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'Humira toutes les semaines. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans cette indication. - Hidrosadénite suppurée chez l'enfant et l'adolescent: La sécurité et l'efficacité d'Humira chez les enfants âgés de 12 à 17 ans n'ont pas été établies dans l'hidrosadénite suppurée. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 12 ans dans cette indication. - Rectocolite hémorragique pédiatrique: La sécurité et l'efficacité d'Humira chez les enfants de 4 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira chez les enfants âgés de moins de 4 ans dans cette indication. - Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite axiale y compris spondylarthrite ankylosante: Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Humira dans la population pédiatrique dans les indications, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique. **Mode d'administration:** Humira est administré en injection sous-cutanée. Les instructions complètes d'utilisation sont fournies dans la notice. Il existe aussi un stylo de 40 mg et une seringue préremplie de 40 mg disponibles pour les patients qui ont besoin d'une dose inférieure à une dose entière de 40 mg. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes (voir rubrique 4.4). Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV) (voir rubrique 4.4). **EFFETS INDÉSIRABLES. Résumé du profil de tolérance:** Humira a été étudié chez 9035 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthèse) ou des patients souffrant de spondylarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis et d'hidrosadénite suppurée. Les effets indésirables graves portaient sur 5839 patients ayant reçu Humira et 3551 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée. Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,7 % chez les patients traités par Humira et de 5,4 % chez les patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculo-squelettiques. Des effets indésirables graves ont été rapportés avec Humira. Les antagonistes du TNF tels qu'Humira affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'Humira. Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson. **Population pédiatrique: Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent:** En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes. Liste des effets indésirables: La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par système-organe et par fréquence dans le tableau 3 ci-dessous: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100); rare (≥ 1/10000 à < 1/1000) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence la plus élevée observée dans les diverses indications a été incluse. La présence d'un astérisque (*) dans la colonne « Classe de systèmes d'organes » indique que de plus amples informations sont disponibles aux rubriques 4.3, 4.4 et 4.8. **Tableau 3 Effets indésirables Infections et infestations*: Très fréquent:** Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhino-pharyngite et pneumonie herpétique). **Fréquent:** Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections intestinales (y compris gastro-entérite virale). Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona). Infections de l'oreille. Infections buccales (y compris herpes labialis et infections dentaires). Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale). Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite). Infections fongiques. Infections artérielles. **Peu fréquent:** Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioidomycose, histoplasmosis et infections à Mycobacterium avium complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite¹. Tumeurs bénignes, malignes et non précancéreuses (ind kystes et polypes)². **Fréquent:** Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malin phéno-spino-cellulaire). Tumeur bénigne. **Peu fréquent:** Lymphome³. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poulmon et de la thyroïde). Mélanome⁴. **Rare:** Leucémie⁵. **Indéterminé:** Lymphome hépatosplénique à lymphocyte T⁶. Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané⁷). **Affections hématologiques et du système lymphatique*: Très fréquent:** Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose). Anémie. **Fréquent:** Leucocytose. Thrombocytopénie. **Peu fréquent:** Purpura thrombopénique idiopathique. **Rare:** Pancytopenie. **Affections du système immunitaire*: Fréquent:** Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière). **Peu fréquent:** Sarcoidose⁸, vasculature. **Rare:** Anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition: **Très fréquent:** Augmentation du taux de lipides. **Fréquent:** Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation. **Affections psychiatriques: Fréquent:** Troubles de l'humeur (y compris dépression). Anxiété, insomnie. **Affections du système nerveux*: Très fréquent:** Céphalées. **Fréquent:** Parosésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses. **Peu fréquent:** Accident vasculaire cérébral⁹. Tremblements. Neuropathie. **Rare:** Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré¹⁰). **Affections oculaires: Fréquent:** Troubles visuels. Conjunctivite. Biphétrie. Gonflement des yeux. **Peu fréquent:** Diplopie. Affections de l'oreille et du labyrinthe: **Fréquent:** Vertiges. **Peu fréquent:** Surdité. Acouphènes. Affections cardiaques*: **Fréquent:** Tachycardie. **Peu fréquent:** Infarctus du myocarde¹¹. Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive. **Rare:** Arrêt cardiaque. Affections vasculaires: **Fréquent:** Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes. **Peu fréquent:** Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite. Affections respiratoires: **thoraciques et médiastinales*: Fréquent:** Dyspnée. Asthme. Toux. **Peu fréquent:** Embolie pulmonaire¹². Maladie pulmonaire interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Épanchement pleural¹³. **Rare:** Fibrose pulmonaire¹⁴. **Affections gastro-intestinales: Très fréquent:** Douleurs abdominales. Nausées et vomissements. **Fréquent:** Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sigören. **Peu fréquent:** Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage. **Rare:** Perforation intestinale¹⁵. **Affections hépatobiliaires*: Très fréquent:** Élévation des enzymes hépatiques. **Peu fréquent:** Cholestase et lithase biliaire. Stéatose hépatique. Hyperbilirubinémie. **Rare:** Hépatite. Réaction d'hypersensibilité B¹⁶. Hépatite auto-immune¹⁷. **Indéterminé:** Insuffisance hépatique¹⁸. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Très fréquent:** Rash (y compris éruption exfoliative). **Fréquent:** Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmo-plantaire¹⁹). Urticaire. Erythèmes (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychodysplasie. Hyperhidrose. Alopecie²⁰. Prurit. **Peu fréquent:** Sueurs nocturnes. Cicatrice. **Rare:** Erythème polymorphe²¹. Syndrome de Stevens-Johnson²². Angioedème²³. Vasculature cutanée²⁴. **Indéterminé:** Aggravation des symptômes de dermatomyosite²⁵. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Très fréquent:** Douleurs musculo-squelettiques. **Fréquent:** Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique). **Peu fréquent:** Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé. **Rare:** Syndrome type lupus²⁶. Affections du rein et des voies urinaires: **Fréquent:** Insuffisance rénale. Hématurie. **Peu fréquent:** Myurie. Affections des organes de reproduction et du sein: **Peu fréquent:** Troubles de la fonction érectile. Troubles généraux et anomalies au site d'administration*: **Très fréquent:** Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection). **Fréquent:** Douleur thoracique. Œdème. Fièvre²⁷. **Peu fréquent:** Inflammation. **Investigations*: Fréquent:** Troubles de la coagulation et troubles hématologiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*: **Fréquent:** Mauvaise catérisation. **De plus amples informations sont disponibles aux rubriques Contre-indications; Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et effets indésirables. ** y compris les études d'extension en ouvert.¹ comprenant les données des notifications spontanées. Hidrosadénite suppurée (HS). Le profil de sécurité chez les patients atteints d'HS et traité par Humira de façon hebdomadaire correspond au profil de sécurité connu d'Humira. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Abbvie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Royaume-Uni. **NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/03/256/003 / EU/1/03/256/008/ EU/1/03/256/001. **DATÉ DE RÉVISION DU TEXTE:** 07/2015. **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>. Version 11 (PFS & Pen) & 13 (Vial)**

Hépatite C: une révolution thérapeutique au prix fort...



Si, aujourd'hui, les nouveaux traitements révolutionnaires sont capables de traiter et de guérir plus de 90% des patients atteints d'hépatite C, l'éradication de cette maladie n'est pour autant que théorique. En cause: le prix prohibitif de ces thérapies... Rencontre avec le Dr Jules Hoffelt, Spécialiste en maladies internes, Service de Gastro-entérologie au Centre Hospitalier du Kirchberg (Hôpitaux Robert Schuman).

Céline Buldgen

Axer le traitement

Une classification du stade de la fibrose (F0-F4) peut se faire par la biopsie hépatique ou par des marqueurs biologiques, mais «En 2015, le Fibroscan représente la méthode de référence. Les résultats apportés par cet outil diagnostique suffisent pour accrédi-ter ou non l'administration d'un traitement. C'est pourquoi, le Centre Hospitalier du Kirchberg dispose d'un Fibroscan. La biopsie reste toutefois nécessaire en cas de doute ou d'un éventuel diagnostic associé», explique le Dr Hoffelt.

Rappelons l'existence de six génotypes et d'un grand nombre de sous-types du virus de l'hépatite C (VHC). Au Luxembourg, on observe une prédominance du génotype 1 (comme presque partout en Europe), mais aussi beaucoup de génotypes 3 (à l'instar de l'Angleterre). Quant aux

modes de contamination majeurs, on retrouve l'utilisation de seringues par les consommateurs de drogue (60%) la voie sexuelle (environ 15%) etc.

Thérapies modernes

Le Dr Hoffelt note: «Par le passé (même récent), les patients subissaient des traitements lourds et longs, accompagnés de nombreux effets indésirables pour un taux de guérison qui était de l'ordre de 50% dans les meilleurs cas. Aujourd'hui, nous avons accès à une panoplie de nouveaux médicaments, notamment des antiviraux d'action directe (AAD). Ces nouvelles thérapies orales permettent de traiter sans Interféron l'ensemble des patients (qui ont une indication reconnue), quasiment sans effets secondaires.

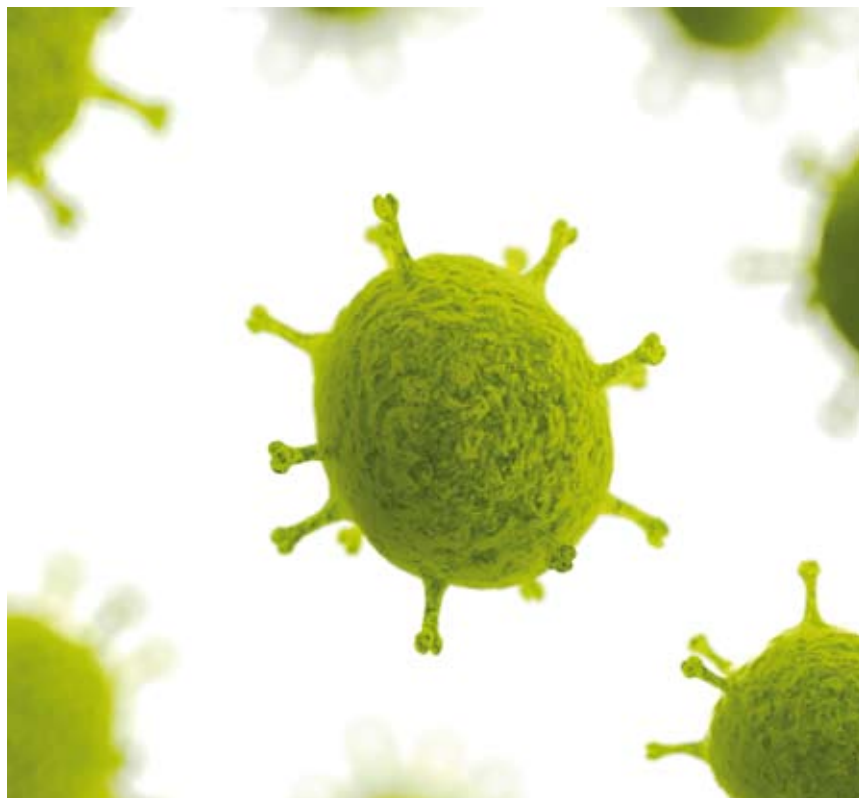
Cependant, en cas d'association avec la Ribavirine, une anémie et une fatigue sont possibles.

Ces nouveaux traitements per os comportent presque toujours plusieurs molécules associées. La durée d'administration du traitement ne dépasse pas les 12 semaines et ce, quel que soit le génotype, sauf situations particulières (p ex cirrhose décompensée 24 semaines en général).

«Ces traitements sont faciles à prendre, bien tolérés et efficaces à plus de 90% (sauf pour les cas spéciaux p ex rechute après traitement antérieur

«Même en étant cliniquement «bien», un patient cirrhotique (F4) peut avoir une cirrhose avancée. Le calcul du score de Child (A, B ou C) qui mesure la gravité de la cirrhose, est donc indiqué tous les 6 mois.»

Dr Jules Hoffelt



«Cela fait environ un an que nous traitons nos patients avec ces nouvelles thérapies orales au Centre Hospitalier du Kirchberg. Les résultats semblent très satisfaisants»

Dr Jules Hoffelt

ou cirrhose décompensée etc.). Théoriquement, il est improbable qu'un patient qui prend son traitement n'y réponde pas de façon primaire. Il a d'ailleurs été observé que les patients qui ne donnaient pas de réponse primaire au traitement, étaient soit ceux qui n'étaient pas compliants, soit ceux qui étaient extrêmement malades (cirrhose Child C p ex). Bien entendu, certaines personnes rechutent (globalement 10%, plus chez les cirrhotiques). Mais ces patients peuvent être retraités avec d'autres molécules. Dans notre expérience, les seuls patients qui ont eu une ré-ascension de la virémie pendant le traitement,

sont ceux qui ne le prennent pas régulièrement ou qui se sont réinfectés par un autre virus, suite à leur comportement à risque.», ajoute le Dr Hoffelt.

Oui, mais...

A l'heure actuelle, même au Luxembourg, il est impossible de traiter tous les patients atteints d'une hépatite C, essentiellement pour une question de prix.

«Le coût d'un traitement peut valoir jusqu'à 100 000 euros, voire davantage si on traite le patient durant 24 semaines. Or, l'estimation du nombre de personnes infectées au Luxembourg est de au moins 5000 (1% au moins, comme ailleurs en Europe du Nord, même s'il n'y en a que 3000 répertoriés au GD)). Il suffit de faire un calcul rapide: il faudrait 500 millions d'euros (ou 250 millions si les prix et durées du traitement diminuent) pour traiter tout le monde. Cela ferait exploser le budget de la Caisse de Santé. L'éra-

dication n'est donc envisagée nulle part en Europe tant que le coût reste si élevé. Il faut absolument casser les prix», indique le Dr Jules Hoffelt.

Un tableau comparatif des prix pour traiter un patient (au Grand-Duché) pour les différentes indications officielles (EASL) est en usage dans notre service et est disponible pour les intéressés.

Qui traiter, alors ?

D'après les recommandations de l'«European Association for the Study of the Liver» (EASL), datant du mois de juillet 2015, la priorité est donnée aux patients qui ont une fibrose hépatique modérée à sévère (F3 ou F4). De même on peut traiter certains patients F2 qui présentent d'autres pathologies aggravantes associées. Les cirrhoses avancées Child B ou C, étaient classiquement une contre-indication au traitement. Or, les nouvelles recommandations de l'EASL précisent que le traitement pour ces patients doit être prioritaire (en milieu spécialisé et discussion cas par cas), au risque de

**LES NOUVELLES
MOLECULES «IF FREE»
DISPONIBLES AU GD
DEPUIS 2014-15
(se donnent toujours en
association, soit entre
elles, soit avec de la
Ribavirine)**

• **Simeprevir (150 mg)**

1cp/j

Génotypes 1, 4

• **Sofosbuvir (400 mg)**

1cp/j

Génotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6

• **Daclatasvir (30 ou 60 mg)**

1 cp /j

Génotypes 1, 2, 3, 4, (5)

les voir mourir rapidement. «Pour ce type de patients, les réponses au traitement sont de l'ordre de 60% et non de 90% (ce qui est déjà un excellent résultat par rapport aux traitements antérieurs) Quant à ceux qui décèdent, ils ne meurent en général pas suite à l'administration du traitement, mais suite à l'évolution de la maladie cirrhotique.», précise le Dr Hoffelt.

LES MOLÉCULES : CLASSIFICATION PAR LA TERMINAISON DE LEUR NOM

- «Les -previr», des inhibiteurs de la protéase NS3 : Boceprevir, Télaprevir puis nouvellement Simeprevir, Paritaprevir,...
- «Les -asvir», des inhibiteurs du complexe de réplication NS5A : Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir,...
- «Les -buvir», des inhibiteurs de la polymérase NS5B, divisés en 2 catégories :
 - les Nuc inhibitors: Sofosbuvir,...
 - les Non Nuc inhibitors: Dasabuvir,...

Projet en cours: la future disponibilité de molécules capables d'attaquer le HCV, en tant que inhibiteurs d'entrée, de relargage et d'assemblage.

Réglementations

Actuellement, au Luxembourg, il n'y a pas de vente libre (ni sur ordonnance) de ces nouveaux médicaments extrêmement chers à la pharmacie de ville. Les patients doivent donc se les procurer à la pharmacie d'hôpital (qui se fait rembourser par la CNS).

Aux Etats-Unis, la réglementation s'appuie sur le marché libre: si le patient n'a pas de moyens financiers, il ne peut que se diriger vers les études cliniques....

«En France, en Allemagne et en Belgique, ces traitements sont rem-

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS «ALL IN ONE» COMMERCIALISÉS EN 2015 AU LUXEMBOURG

• Ledipasvir (90 mg)/Sofosbuvir (400 mg)

1cp/j

Génotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6

• Ombitasvir (12,5 mg)/Paritaprevir (75 mg)/Ritonavir (50 mg) (= Viekirax)

2cp/j (matin)

• Dasabuvir (250 mg) (=Exviera) avec Viekirax seulement

2x1cp/j (matin et soir)

Génotype 1: les deux médicaments Viekirax et Exviera. Génotype 4: seulement le Viekirax.

boursés, mais seuls les spécialistes peuvent traiter et uniquement d'après des règles bien définies (F3 et F4 et cas spéciaux F2 à discuter). Ajoutons qu'en France, il existe même une obligation de passer par une réunion de concertation pluridisciplinaire, comparable à celle utilisée en oncologie. Je suis d'avis que nous devrions procéder de manière identique au Luxembourg», souligne le Dr Hoffelt.

Médecin traitant: côte pratique

Afin d'intensifier le screening et réévaluer régulièrement les patients connus, il est primordial de:

- repenser sans cesse à l'hépatite C
- demander la sérologie (éventuellement à répéter si le patient a des comportements à risque)
- demander une PCR si la sérologie est positive (des faux positifs inquiètent inutilement le patient)
- faire un bilan hépatologique initial (avec le génotype ainsi que les sous-types a et b pour le génotype 1)
- évaluer les autres pathologies
- envoyer le patient chez un spécialiste habitué à traiter les hépatites virales, afin de compléter le bilan (labo complémentaire, échographie, Fibroscan, etc.)
- discuter avec le spécialiste de l'indi-

cation d'un traitement

- évaluer deux fois/an les patients PCR positifs connus qui n'ont pas d'indication officielle pour l'instant (F0 et F1), car ceux-ci peuvent avancer dans leur score de fibrose.

Et finalement, que dire aux patients PCR positif que l'on ne traite pas ? (F0, F1 et F2 sans autre pathologie)

Le Dr Hoffelt répond en toute franchise: «D'emblée, il ne faut pas mentir sur la cause principale: le prix. Cependant, il faut les convaincre de se faire surveiller régulièrement, s'ils n'ont pas une indication officielle (pour l'instant). Pour ceux qui insistent sur leur droit de traitement», il faut leur faire comprendre qu'il existe des patients beaucoup plus malades qu'eux, qui nécessitent d'être traités en priorité. On peut espérer avec eux une baisse des prix et ils seront traités de toute façon avant d'avoir une cirrhose s'ils se font surveiller. Et enfin, n'hésitez pas à leur faire comprendre qu'il n'existe encore aucune certitude sur l'absence d'effets secondaires pour ces nouvelles thérapies au long terme.» ■

Pour en savoir plus: un dossier consacré à l'hépatite C est disponible dans notre numéro du mois d'avril 2015.

Doctena: bilan à deux ans

Il y a 2 ans, nous rencontrons Patrick Kersten pour le lancement de sa société, Doctena.lu. Cette plateforme a pour vocation d'aider le patient à trouver un spécialiste médical et de prendre rendez-vous (grâce au système d'agenda en ligne).

Aujourd'hui, Doctena vient de fêter son deuxième anniversaire: c'est l'occasion de faire un premier bilan.



Résumez-nous les étapes marquantes de votre société en quelques dates et chiffres clés.

Les cabinets médicaux du Luxembourg utilisent les solutions d'agenda Doctena depuis septembre 2013. L'agenda en ligne a connu un succès rapide à Luxembourg. L'adoption du e-Rendez-vous par les patients et les médecins est, actuellement, parmi les plus élevés au monde. Aujourd'hui, plus de 10% des cabinets médicaux proposent le e-Rendez-vous.

Quelles sont les nouveautés majeures qui ont été apportées à la plateforme Doctena?

Un nombre important de nouveaux outils ont été développés pour les médecins.

Aujourd'hui, Doctena propose des solutions sur mesure. Pour être efficace, le e-Rendez-vous est adapté au mode de travail existant dans le cabinet médical. Ainsi, il existe maintenant la possibilité de synchroniser les agendas avec les logiciels les plus utilisés.

L'accès à l'agenda médical du médecin a également été simplifié grâce aux applications mobiles pour iPhone ou Android.

En 2 ans, vous vous êtes constitués une clientèle fidèle: Quels sont les meilleurs retours que vous avez reçus de vos clients?

Une bonne utilisation des outils Doctena permet de réduire sensiblement le temps de travail alloué à la gestion de l'agenda. De nombreux cabinets nous témoignent leur

satisfaction. Certains expriment également leur surprise quant à l'engouement et le retour positif qu'ils reçoivent de leurs patients.

Pour les autres médecins, quels sont les arguments de refus auquel vous devez le plus souvent faire face? Qu'avez-vous à y répondre?

Après 2 ans d'activité, on nous demande moins à quoi servent nos outils. Les questions sont plus spécifiques à comment l'utiliser dans l'environnement existant du cabinet. Nos spécialistes proposent des audits gratuits permettant de répondre à ces questions.

Tous les médecins avec agenda en ligne, c'est ça l'avenir?

Selon une étude récente, deux tiers des patients prendront leur rendez-vous en ligne d'ici 5 ans, ce qui représentera 38% de l'ensemble des rendez-vous pris.

Il existera probablement des écarts d'un cabinet à l'autre. Dans l'ensemble ces estimations nous semblent réalistes et applicables au Luxembourg.

Sinon, quels sont vos prochains challenges d'ici votre 3^{ème} anniversaire?

Doctena c'est aujourd'hui une équipe d'une vingtaine de professionnels. Nous disposons d'un bureau à Bruxelles et d'un autre à Amsterdam. La dimension de nos activités dépasse largement du cadre du Grand-Duché, ce qui est une bonne chose car cela nous permet de garantir à nos clients l'accès à des outils à la pointe de la technologie. Le Benelux est un grand territoire et nous prévoyons clairement de servir plus de médecins qu'il n'en existe au Luxembourg.

Quel est votre leitmotiv dans la gestion de ce projet?

Ecoute, rigueur et persévérance sont des valeurs qui dictent notre quotidien. La relation patient-médecin est au coeur de tout ce que nous faisons. Notre mission est d'aider les deux à se rencontrer.

Diriez-vous que vous avez «bouleversé» le secteur médical luxembourgeois?

Le secteur médical luxembourgeois est très dynamique. Nous espérons pouvoir contribuer à l'adoption des outils de e-Rendez-vous en les adaptant aux spécificités des cabinets médicaux du Luxembourg. ■



**Publier ses horaires, c'est être
plus disponible pour les patients**

Appelez-nous
2040 4130
+352
pour une démonstration gratuite des solutions doctena.lu

Summary of product characteristics

PERJETA 420 mg* : 2927,13€

Enhanced Safety Reporting for Potential PERJETA-Exposed Pregnancies

- PERJETA should be avoided during pregnancy. There is limited amount of data from the use of PERJETA in pregnant women and the safe use of PERJETA during pregnancy and lactation has not been established.
- Verify pregnancy status prior to the initiation of PERJETA. Women of child bearing potential should use effective contraception while receiving PERJETA and for 6 months following the last dose of PERJETA.
- Monitor patients who become pregnant during PERJETA therapy or within 6 months following the last dose of PERJETA closely for oligohydramnios.
- If PERJETA is used during pregnancy or if a patient becomes pregnant while being treated with PERJETA or within 6 months following the last dose of PERJETA, immediately report exposure to the Roche Drug Safety line at **+32 2 525 82 99**.
- Additional information will be requested during a PERJETA-exposed pregnancy and the first year of the infant's life. This will enable Roche to better understand the safety of PERJETA and to provide appropriate information to HA, HCP's and patients.

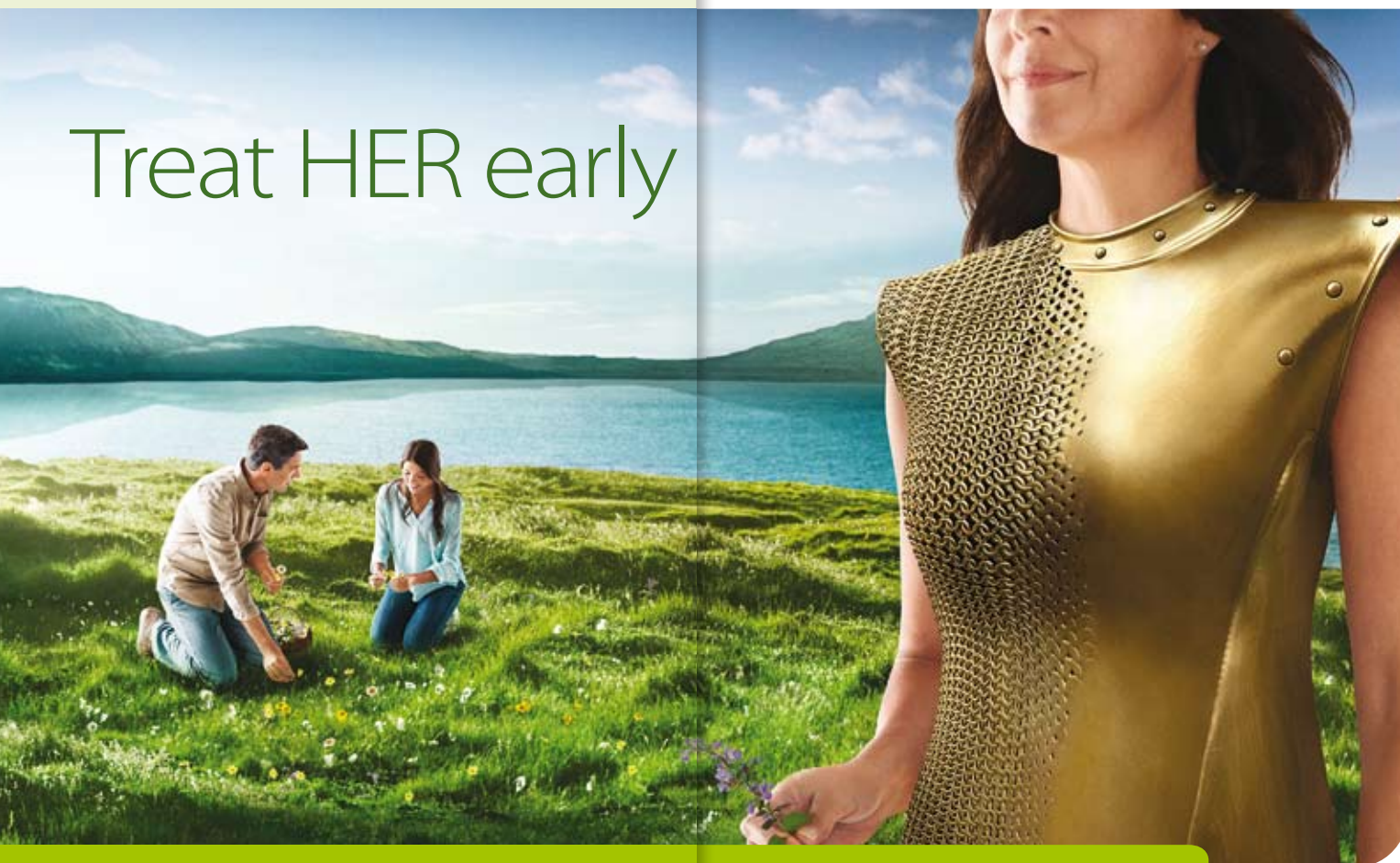
▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See section "Reporting of suspected adverse reactions" how to report adverse reactions

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Perjeta 420 mg concentrate for solution for infusion. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** One 14 ml vial of concentrate contains 420 mg of pertuzumab at a concentration of 30 mg/ml. After dilution, one ml of solution contains approximately 3.02 mg of pertuzumab for the initial dose and approximately 1.59 mg of pertuzumab for the maintenance dose. Pertuzumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cells by recombinant DNA technology. **PHARMACEUTICAL FORM:** Concentrate for solution for infusion. Clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow, liquid. **Therapeutic indications:** Metastatic Breast Cancer Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and docetaxel in adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease. Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer Perjeta is indicated for use in combination with trastuzumab and chemotherapy for the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence. **Posology:** Perjeta is subject to restricted medical prescription and therapy should only be initiated under the supervision of a physician experienced in the administration of anti-cancer agents. Perjeta should be administered by a healthcare professional prepared to manage anaphylaxis and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available. Patients treated with Perjeta must have HER2-positive tumour status, defined as a score of 3+ by immunohistochemistry (IHC) and/or a ratio of ≥ 2.0 by in situ hybridisation (ISH) assessed by a validated test. To ensure accurate and reproducible results, the testing must be performed in a specialised laboratory, which can ensure validation of the testing procedures. **Posology:** The recommended initial loading dose of Perjeta is 840 mg administered as a 60 minute intravenous infusion, followed every 3 weeks thereafter by a maintenance dose of 420 mg administered over a period of 30 to 60 minutes. When administered with Perjeta the recommended initial loading dose of trastuzumab is 8 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion followed every 3 weeks thereafter by a maintenance dose of 6 mg/kg body weight. When administered with Perjeta the recommended initial dose of docetaxel is 75 mg/m², administered thereafter on a 3 weekly schedule. The dose of docetaxel may be escalated to 100 mg/m² on subsequent cycles if the initial dose is well tolerated (the docetaxel dose should not be escalated when used in combination with carboplatin, trastuzumab and Perjeta). The medicinal products should be administered sequentially and not mixed in the same infusion bag. Perjeta and trastuzumab can be given in any order. When the patient is receiving docetaxel, this should be administered after Perjeta and trastuzumab. An observation period of 30 to 60 minutes is recommended after each Perjeta infusion and before commencement of any subsequent infusion of trastuzumab or docetaxel. Metastatic Breast Cancer Patients should be treated with Perjeta and trastuzumab until disease progression or unmanageable toxicity. Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer Perjeta should be administered for 3 to 6 cycles in combination with neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy, as part of a treatment regimen for early breast cancer. Following surgery, patients should be treated with adjuvant trastuzumab to complete 1 year of treatment. Delayed or missed doses: If the time between two sequential infusions is less than 6 weeks, the 420 mg dose of Perjeta should be administered as soon as possible without regard to the next planned dose. If the time between two sequential infusions is 6 weeks or more, the initial loading dose of 840 mg Perjeta should be re-administered as a 60 minute intravenous infusion followed every 3 weeks thereafter by a maintenance dose of 420 mg administered over a period of 30 to 60 minutes. **Dose modification:** Dose reductions are not recommended for Perjeta. Patients may continue therapy during periods of reversible chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. For docetaxel and other chemotherapy dose modifications, see relevant SmPC. For trastuzumab, dose reductions are not recommended, see trastuzumab SmPC. If trastuzumab treatment is discontinued, treatment with Perjeta should be discontinued. If docetaxel is discontinued, treatment with Perjeta and trastuzumab may continue until disease progression or unmanageable toxicity in the metastatic setting. Left ventricular dysfunction Perjeta and trastuzumab should be withheld for at least 3 weeks for any of the following: signs and symptoms suggestive of congestive heart failure (Perjeta should be discontinued if symptomatic heart failure is confirmed) a drop in left ventricular ejection fraction (LVEF) to less than 40% a LVEF of 40%-45% associated with a fall of ≥ 10 points below pre-treatment values. Perjeta and trastuzumab may be resumed if the LVEF has recovered to $> 45\%$ or 40-45% associated with < 10 points below pretreatment value. If after a repeat assessment within approximately 3 weeks, the LVEF has not improved, or has declined further, discontinuation of Perjeta and trastuzumab should be strongly considered, unless the benefits for the individual patient are deemed to outweigh the risks. Infusion reactions The infusion rate may be slowed or interrupted if the patient develops an infusion reaction. The infusion may be resumed when symptoms abate. Treatment including oxygen, beta agonists, antihistamines, rapid i.v. fluids and antipyretics may also help alleviate symptoms. Hypersensitivity reactions/anaphylaxis The infusion should be discontinued immediately if the patient experiences a NCI-CTCAE Grade 4 reaction (anaphylaxis), bronchospasm or acute respiratory distress syndrome. Elderly patients Limited data are available on the safety and efficacy of Perjeta in patients ≥ 65 years of age. No significant differences in safety and efficacy of Perjeta were observed between elderly patients aged ≥ 65 to 75 years and adult patients aged < 65 years. No dose adjustment is necessary in the elderly population ≥ 65 years of age. Very limited data are available in patients > 75 years of age. Patients with renal impairment Dose adjustments of Perjeta are not needed in patients with mild or moderate renal impairment. No dose recommendations can be made for patients with severe renal impairment because of the limited pharmacokinetic data available. Patients with hepatic impairment The safety and efficacy of Perjeta have not been studied in patients with hepatic impairment. No specific dose recommendations can be made. Paediatric population The safety and efficacy of Perjeta in children and adolescents below 18 years of age have not been established. There is no relevant use of Perjeta in the paediatric population in the indication of breast cancer. Method of administration Perjeta is administered intravenously by infusion. It should not be administered as an intravenous push or bolus. For instructions on dilution of Perjeta prior to administration. For the initial dose, the recommended infusion period is 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, subsequent infusions may be administered over a period of 30 minutes to 60 minutes. **Contraindications:** Hypersensitivity to pertuzumab or to any of the excipients. Undesirable effects: Summary of the safety profile: The safety of Perjeta has been evaluated in more than 1,600 patients in the randomized trials CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) and TRYPHAENA (n=225) and in Phase I and Phase II trials conducted in patients with various malignancies and predominantly treated with Perjeta in combination with other antineoplastic agents. The safety of Perjeta in Phase I and II studies was generally consistent with that observed in the CLEOPATRA, NEOSPHERE and TRYPHAENA trials, although the incidence and most common adverse drug reactions (ADRs) varied depending on whether Perjeta was administered as monotherapy or with concomitant anti-neoplastic agents. Metastatic Breast Cancer In the pivotal clinical trial CLEOPATRA, 408 patients received at least one dose of Perjeta in combination with trastuzumab and docetaxel. The most common ADRs ($\geq 50\%$) seen with Perjeta in combination with trastuzumab and docetaxel were diarrhoea, alopecia and neutropenia. The most common NCI-CTCAE v3 Grade 3-4 ADRs ($> 10\%$) were neutropenia, febrile neutropenia and leucopenia, and the most common serious adverse events were febrile neutropenia, neutropenia and diarrhoea. Treatment-related deaths occurred in 1.2% of patients in the Perjeta-treated group and 1.5% of patients in the placebo-treated group and were mainly due to febrile neutropenia and/or infection. In the pivotal trial CLEOPATRA, ADRs were reported less frequently after discontinuation of docetaxel treatment. After discontinuation of docetaxel, ADRs in the Perjeta and trastuzumab treated group occurred in $< 10\%$ of patients with the exception of diarrhoea (28.1%), upper respiratory tract infection (18.3%), rash (18.3%), headache (17.0%), fatigue (13.4%), nasopharyngitis (17.0%), asthenia (13.4%), pruritus (13.7%), arthralgia (11.4%), nausea (12.7%), pain in extremity (13.4%), back pain (12.1%) and cough (12.1%). Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer In the neoadjuvant trial NEOSPHERE, the most common ADRs ($\geq 50\%$) seen with Perjeta in combination with trastuzumab and docetaxel were alopecia and neutropenia. The most common NCI-CTCAE v3 Grade 3-4 ADR ($\geq 10\%$) was neutropenia. In the neoadjuvant trial TRYPHAENA, when Perjeta was administered in combination with trastuzumab and FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) for 3 cycles followed by 3 cycles of Perjeta, trastuzumab and docetaxel, the most common ADRs ($\geq 50\%$) were neutropenia, diarrhoea and nausea. The most common NCI-CTCAE v3 Grade 3-4 ADRs ($\geq 10\%$) were neutropenia, febrile neutropenia and leucopenia. When Perjeta was administered in combination with trastuzumab and docetaxel for 3 cycles following 3 cycles of FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide), the most common ADRs ($\geq 50\%$) were diarrhoea, nausea and alopecia. The most common NCI-CTCAE v3 Grade 3-4 ADRs ($\geq 10\%$) were neutropenia and leucopenia. Similarly, when Perjeta was administered in combination with TCH (docetaxel, carboplatin and trastuzumab) for 6 cycles, the most common ADRs ($\geq 50\%$) were diarrhoea and alopecia. The most common NCI-CTCAE v3 Grade 3-4 ADRs ($\geq 10\%$) were neutropenia, febrile neutropenia, anaemia, leucopenia and diarrhoea. The safety of Perjeta administered for more than 6 cycles in the neoadjuvant setting has not been established. The ADRs in patients treated with Perjeta in the metastatic and neoadjuvant setting are listed below by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency: Very common ($\geq 1/10$) Common ($\geq 1/100$ to $< 1/100$) 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). Infections and infestations: Very common: Upper respiratory tract infection, Nasopharyngitis, Common: Paronychia, Blood and lymphatic system: Very common: Febrile neutropenia*, Neutropenia, Leucopenia, Anaemia, Immune system disorders: Very common: Hypersensitivity/anaphylactic reaction*, Infusion reaction/cytokine release syndrome*, Metabolism and nutrition disorders: Very common: Decreased appetite*, Psychiatric disorders: Very common: Insomnia; Nervous system disorders: Very common: Neuropathy peripheral, Headache, Dysgeusia, Common: Peripheral sensory neuropathy, Dizziness; Eye disorders: Common: Lacrimation increased; Cardiac disorders: Common: Left ventricular dysfunction † (including congestive heart failure)*, Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Very common: Cough, Common: Pleural effusion, Dyspnoea †, Uncommon: Interstitial lung disease; Gastrointestinal disorders: Very common: Diarrhoea †, Vomiting †, Stomatitis, Nausea †, Constipation †, Dyspepsia; Skin and subcutaneous tissue disorders: Very common: Alopecia, Rash †, Nail disorder, Common: Pruritus, Dry skin; Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Myalgia, Arthralgia; General disorders and administration site conditions: Very common: Mucositis/mucosal inflammation, Pain †, Oedema †, Pyrexia, Fatigue †, Asthenia †, Common: Chills. * Including adverse reactions with a fatal outcome. ** For the overall treatment period across the 3 studies. † Except for febrile neutropenia, neutropenia, leucopenia, lacrimation increased, interstitial lung disease, paronychia, and alopecia, all events in this table were also reported in at least 1% of patients participating in Perjeta monotherapy trials, although not necessarily considered causally related to Perjeta by the investigator. Very common events (reported in $\geq 10\%$ of Perjeta monotherapy-treated patients) are marked in the Table with a *. † Hypersensitivity/anaphylactic reaction is based on a group of terms. ** Infusion reaction/cytokine release syndrome includes a range of different terms within a time window, see "Description of selected adverse reactions" below. Description of selected adverse reactions: Left ventricular dysfunction In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, the incidence of LVD during study treatment was higher in the placebo-treated group than in the Perjeta-treated group (8.6% and 6.6%, respectively). The incidence of symptomatic LVD was also lower in the Perjeta-treated group (1.8%) in the placebo-treated group vs 1.5% in the Perjeta-treated group. In the neoadjuvant trial NEOSPHERE, in which patients received 4 cycles of Perjeta as neoadjuvant treatment, the incidence of LVD (during the overall treatment period) was higher in the Perjeta, trastuzumab and docetaxel-treated group (7.5%) compared to the trastuzumab and docetaxel-treated group (1.9%). There was one case of symptomatic LVD in the Perjeta and trastuzumab-treated group. In the neoadjuvant trial TRYPHAENA, the incidence of LVD (during the overall treatment period) was 8.3% in the group treated with Perjeta plus trastuzumab and FEC followed by Perjeta plus trastuzumab and docetaxel, 9.3% in the group treated with Perjeta plus trastuzumab and docetaxel following FEC, and 6.6% in the group treated with Perjeta in combination with TCH. The incidence of symptomatic LVD (congestive heart failure) was 1.3% in the group treated with Perjeta plus trastuzumab and docetaxel following FEC (this excludes a patient who experienced symptomatic LVD during FEC treatment prior to receiving Perjeta plus trastuzumab and docetaxel) and also 1.3% in the group treated with Perjeta in combination with TCH. No patients in the group treated with Perjeta plus trastuzumab and FEC followed by Perjeta plus trastuzumab and docetaxel experienced symptomatic LVD. Infusion reactions An infusion reaction was defined in the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer reported as hypersensitivity, anaphylactic reaction, acute infusion reaction or cytokine release syndrome occurring during an infusion or on the same day as the infusion. In the pivotal trial CLEOPATRA, the initial dose of Perjeta was given the day before trastuzumab and docetaxel to allow for the examination of Perjeta-associated reactions. On the first day when only Perjeta was administered, the overall frequency of infusion reactions was 9.8% in the placebo-treated group and 13.2% in the Perjeta-treated group, with the majority of infusion reactions being mild or moderate. The most common infusion reactions ($\geq 1.0\%$) in the Perjeta-treated group were pyrexia, chills, fatigue, headache, asthenia, hypersensitivity and vomiting. During the second cycle when all medicinal products were administered on the same day, the most common infusion reactions in the Perjeta-treated group ($\geq 1.0\%$) were fatigue, dysgeusia, drug hypersensitivity, myalgia and vomiting. In the NEOSPHERE and TRYPHAENA trials in the neoadjuvant setting, Perjeta was administered on the same day as the other study treatment drugs in all cycles. Infusion reactions were consistent with those observed in CLEOPATRA at the cycles when Perjeta was given on the same day as trastuzumab and docetaxel, with a majority of reactions being mild or moderate. Hypersensitivity reactions/anaphylaxis In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, the overall frequency of investigator reported hypersensitivity/anaphylaxis events during the entire treatment period was 9.3% in the placebo-treated group and 11.3% in the Perjeta-treated group, of which 2.5% and 2.0% were NCI-CTCAE Grade 3-4, respectively. Overall, 2 patients in the placebo-treated group and 4 patients in the Perjeta-treated group experienced events described as anaphylaxis by the investigator. Overall, the majority of hypersensitivity reactions were mild or moderate in severity and resolved upon treatment. Based on modifications made to the study treatment, most reactions were assessed as secondary to docetaxel infusions. In NEOSPHERE and TRYPHAENA trials in the neoadjuvant setting, hypersensitivity/anaphylaxis events were consistent with those observed in CLEOPATRA. In NEOSPHERE, two patients in the Perjeta and docetaxel-treated group experienced anaphylaxis. In TRYPHAENA, the overall frequency of hypersensitivity/anaphylaxis was highest in the Perjeta and TCH treated group (13.2%), of which 2.6% were NCI-CTCAE v3 Grade 3-4. Febrile neutropenia In the pivotal trial CLEOPATRA, the majority of patients in both treatment groups experienced at least one leucopenic event (63.0% of patients in the Perjeta-treated group and 58.3% of patients in the placebo-treated group), of which the majority were neutropenic events. Febrile neutropenia occurred in 13.7% of Perjeta-treated patients and 7.6% of placebo-treated patients. In both treatment groups, the proportion of patients experiencing febrile neutropenia was highest in the first cycle of therapy and declined steadily thereafter. An increased incidence of febrile neutropenia was observed among Asian patients in both treatment groups compared with patients of other races and from other geographic regions. Among Asian patients, the incidence of febrile neutropenia was higher in the Perjeta-treated group (25.8%) compared with the placebo-treated group (11.3%). In the NEOSPHERE trial, 8.4% of patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel experienced febrile neutropenia compared with 7.5% of patients treated with trastuzumab and docetaxel. In the TRYPHAENA trial, febrile neutropenia occurred in 17.1% of patients treated with neoadjuvant Perjeta + TCH, and 9.3% of patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel following FEC. In TRYPHAENA, the incidence of febrile neutropenia was higher in patients who received six cycles of Perjeta compared with patients who received three cycles of Perjeta, independent of the chemotherapy given. As in the CLEOPATRA trial, a higher incidence of neutropenia and febrile neutropenia was observed among Asian patients compared with other patients in both neoadjuvant trials. In NEOSPHERE, 8.3% of Asian patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel experienced febrile neutropenia compared with 4.0% of Asian patients treated with neoadjuvant trastuzumab and docetaxel. Diarrhoea In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, diarrhoea occurred in 68.4% of Perjeta-treated patients and 48.7% of placebo-treated patients. Most events were mild to moderate in severity and occurred in the first few cycles of treatment. The incidence of NCI-CTCAE Grade 3-4 diarrhoea was 9.3% in Perjeta-treated patients vs 5.1% in placebo-treated patients. The median duration of the longest episode was 18 days in Perjeta-treated patients and 8 days in placebo-treated patients. Diarrhoeal events responded well to proactive management with anti-diarrhoeal agents. In the NEOSPHERE trial, diarrhoea occurred in 45.8% of patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel compared with 33.6% of patients treated with trastuzumab and docetaxel. In the TRYPHAENA trial, diarrhoea occurred in 72.3% of patients treated with neoadjuvant Perjeta + TCH and 61.4% of patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel following FEC. In both studies most events were mild to moderate in severity. Rash In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, rash occurred in 51.7% of Perjeta-treated patients, compared with 38.9% of placebo-treated patients. Most events were Grade 1 or 2 in severity, occurred in the first two cycles, and responded to standard therapies, such as topical or oral treatment for acne. In the NEOSPHERE trial, rash occurred in 40.2% of patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel compared with 29.0% of patients treated with trastuzumab and docetaxel. In the TRYPHAENA trial, rash occurred in 36.8% of patients treated with neoadjuvant Perjeta + TCH and 20.0% of patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel following FEC. The incidence of rash was higher in patients who received six cycles of Perjeta compared with patients who received three cycles of Perjeta, independent of the chemotherapy given. Laboratory abnormalities In the pivotal trial CLEOPATRA in metastatic breast cancer, the incidence of NCI-CTCAE (version 3) Grade 3-4 neutropenia was balanced in the two treatment groups (86.3% of Perjeta-treated patients and 86.6% of placebo-treated patients, including 60.7% and 64.8% Grade 4 neutropenia, respectively). In the NEOSPHERE trial, the incidence of NCI-CTCAE v3 Grade 3-4 neutropenia was 74.5% in patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel compared with 84.5% in patients treated with trastuzumab and docetaxel, including 50.9% and 60.2% Grade 4 neutropenia, respectively. In the TRYPHAENA trial, the incidence of NCI-CTCAE v3 Grade 3-4 neutropenia was 85.3% in patients treated with neoadjuvant Perjeta + TCH and 77.0% in patients treated with neoadjuvant Perjeta, trastuzumab and docetaxel following FEC, including 66.7% and 59.5% Grade 4 neutropenia, respectively. **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 listed here. België/Belgique: Federal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten/Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Afdeling Vigilantie/Division Vigilance, EUROSATION II, Place Victor Horta/plein, 40/40, B-1060 Brussel/Bruxelles, Website: www.fagg.be; Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Via Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW United Kingdom **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/13/813/001 **DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION:** 04/03/2013 **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 28/07/2015 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu> BR1620 – 24/08/2015

PERJETA is now approved*
for **NEOADJUVANT** treatment



Treat HER early



New indication

PERJETA® (pertuzumab) is indicated for use in combination with Herceptin® (trastuzumab) and chemotherapy for the neoadjuvant treatment of adult patients with HER2-positive locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer at high risk of recurrence.¹

MBC indication

PERJETA® (pertuzumab) is indicated for use in combination with Herceptin® (trastuzumab) and docetaxel in adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer, who have not received previous anti-HER2 therapy or chemotherapy for their metastatic disease.¹

- **Significant increase of pCR** rate (39.3 % vs 21.5 %) with PERJETA + Herceptin + docetaxel vs Herceptin + docetaxel** *NeoSphere*²
- **pCR** achieved in more than a half of patients across all treatment arms with PERJETA + Herceptin + chemotherapy (up to 63.6 %)** *TRYPHAENA*³
- **Increased clinical response*** (88.0 % vs 79.8 %) with PERJETA + Herceptin + docetaxel vs Herceptin + docetaxel** *NeoSphere*²

Please note that an enhanced safety reporting for potential PERJETA exposed pregnancies is in place ; check the attached SmPC document for more guidance.

▼ 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.

*EU approved on 28/07/2015. **Pathological complete response in breast and nodes. ***Complete and partial response in primary breast tumor.

MBC : Metastatic Breast Cancer

References 1. SmPC PERJETA, 28/07/2015 2. Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012;13:25-32 3. Schneeweiss A, et al. Ann Oncol 2013;24:2278-2284
N.V. ROCHE S.A. • Rue Dantestraat, 75 • 1070 Brussels • +32 (0)2 525 82 11 • www.roche.be • R. E.: Dr. Chr. Lenaerts BR.1638 - 08/09/2015


PERJETA® ▼
pertuzumab
give HER more life



Post-ADA: évolutions dans le diabète de type 2

Juste avant les vacances se tenait au Château du Lac (Genval, Belgique) le premier Post-ADA symposium, organisé avec le support des laboratoires MSD. Au programme: l'innocuité cardiovasculaire des DPP-4 inhibiteurs, leur utilisation en addition de l'insuline glargine et la durabilité du contrôle du diabète sous combinaison metformine-sitagliptine.

C'est le Pr Régis Radermecker (Chef de Clinique, CHU Liège) qui a fait la synthèse des grands essais sur l'innocuité cardio-vasculaire des DPP4-inhibiteurs (SAVOR-TIMI, EXAMINE, TECOS, etc.). En préambule, le diabétologue liégeois a rappelé le «cahier des charges» auquel on attend que satisfasse un antidiurétique: bon profil de sécurité, efficacité, durabilité, bonne tolérance, faible risque hypoglycémique, neutralité ou effet bénéfique sur le plan pondéral, et coût acceptable pour les systèmes de soins de santé. Un dernier point qui n'est pas sans importance lorsque l'on sait que dans nos populations la prévalence du diabète est estimée à 6,45%, tandis que celle du pré-diabète l'est à 8,3%.

Complications chroniques cardiovasculaires

Le spécialiste rappelle aussi qu'ensemble, les maladies cardiovasculaires et les maladies cérébrovasculaires représentent près de trois quart des causes de décès dans le diabète de type 2, nous renvoyant à la prise en charge du diabétique de type 2 typique, cumulant, outre son diabète, une obésité abdominale hypertriglycéridémique, une hypertension,

des dyslipidémies et - en bout de ligne, une cardiopathie coronarienne.

En termes de risque cardiovasculaire, les DPP-4 inhibiteurs arrivaient avec des atouts: une augmentation du taux de GLP-1, à l'origine d'une vasodilatation et d'une amélioration de la fonction endothéliale, une augmentation de la concentration en peptides vasoactifs, tels que le BNP, et ce sans augmentation des hypoglycémies et avec une

moindre activation du sympathique, source redoutée de stress oxydatif. Il fallait cependant, pour répondre aux demandes de la FDA, démontrer la sécurité du risque cardiovasculaire des nouveaux antidiabétiques oraux.

Les deux premières études menées à cette fin - EXAMINE et SAVOR-TIMI. Résultat: pour les deux études, les auteurs ne constatent aucune augmentation des événements cardiovasculaires.

Inhibiteurs de la DPP-4 plus insuline glargine

Après le brillant exposé du Pr Radermecker, place au Dr Pierre Kleyen (CHU Saint-Pierre, Bruxelles), pour faire le point sur l'étude P260, une étude randomisée sur l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de la DPP4 en addition de l'insuline glargine. Une étude qui s'inscrit dans la droite ligne de la prise de position conjointe ADA/EASD 2015, et qui vise à agir à la fois

TECOS: LA GRANDE DÉMONSTRATION

C'est toutefois l'étude TECOS, présentée en juin dernier à l'ADA, qui constitue la plus belle démonstration de la neutralité de la sitagliptine en termes de risque cardiovasculaire ou d'insuffisance cardiaque, et ce chez des patients diabétiques à haut risque.

Si la neutralité sur le risque cardiovasculaire était un objectif primaire de l'étude, basé sur un critère composite combinant mortalité cardiovasculaire, infarctus non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour angor instable, c'est un critère secondaire qui a largement attiré l'attention des diabétologues, à savoir l'absence d'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec la sitagliptine. En effet, cette neutralité n'avait pas été retrouvée avec d'autres molécules de la classe dans l'étude SAVOR TIMI-53, ou encore dans l'étude EXAMINE. Enfin, la fréquence des hypoglycémies sévères n'était pas non plus différente sous sitagliptine ou sous placebo, pas plus que celle des infections ou des pathologies malignes, autres indicateurs auxquels on est attentif.

Des résultats qui sont aussi d'autant plus pertinents que l'étude TECOS a porté sur près de 15.000 patients, recrutés de 2008 à 2012 en Europe Occidentale et Orientale, en Amérique du Nord et du Sud et en Asie. Des résultats qui devraient donc aussi largement rassurer les praticiens sur la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine, même chez des patients diabétiques à haut risque.

Déclin des cellules bêta: l'étude ODYSSEE

Autre étude intéressante présentée à Genval, l'étude ODYSSEE, abordée et disséquée par le Professeur Michel Hermans (UCL), qui montre le maintien à long terme de l'efficacité thérapeutique de la sitagliptine.

En préambule: la relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules bêta du pancréas (voir figure 1). Un schéma que l'on commence à connaître aujourd'hui, et qui permet de comprendre l'effet - en années ou en fonction gagnée - des médicaments sécrétagogues ou des insulinosensibilisateurs, mais aussi l'évolution naturelle observée chez le diabétique de type 2.

Dans le prolongement d'ADOPT

Chez le diabétique, la sensibilité à l'insuline est diminuée, mais stable. La fonction des cellules bêta, en revanche, est diminuée mais elle décline progressivement. C'est ce qui explique l'hyperglycémie progressive que l'on obser-

ve sous monothérapie. Dans l'étude ADOPT, cet échec progressif de la monothérapie, évalué par le délai avant que l'HbA_{1c} ne passe au-dessus de 7% - survient après 45 mois sous metformine, après 33 mois sous glyburide, et après 60 mois sous rosiglitazone.

C'est là aussi une différence avec les molécules de nouvelle génération, car comme le montre l'étude ODYSSEE, qui a observé l'évolution dans le temps du contrôle thérapeutique sous traitement dual par metformine et sitagliptine, la probabilité de maintien de l'efficacité thérapeutique au fil du temps (voir figure 2) est significativement plus élevée sous la combinaison metformine-sitagliptine que sous la combinaison metformine-sulfonylurée. Ce que, avec le recul, chaque clinicien a par ailleurs pu observer. ■

Figure 1

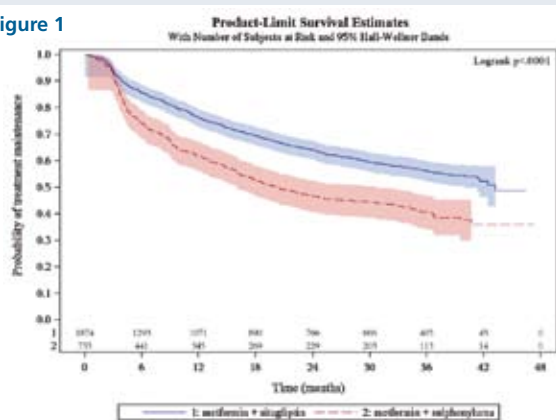
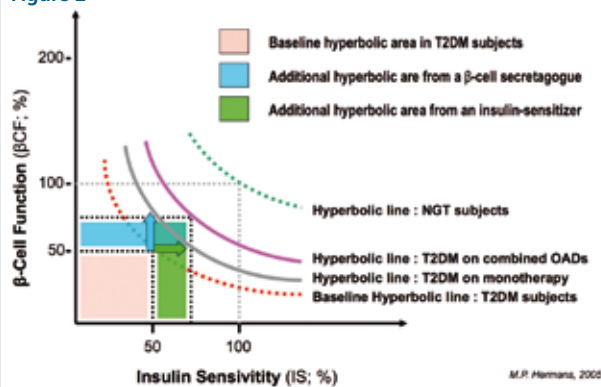


Figure 2



sur la glycémie à jeun et sur la glycémie postprandiale, plutôt que de s'attaquer aux seuls pics postprandiaux.

Au coeur de la stratégie: l'hyperglucagonémie du diabétique de type 2, qui serait responsable de jusque 50% de l'excès de glucose postprandial.

L'intérêt d'associer un DPP4-inhibiteur est donc triple: lisser les pics hyperglycémiques postprandiaux, permettre de diminuer les doses d'insuline, et diminuer les hypoglycémies induites par l'insuline.

Coadministration gagnante

Au termes de l'étude, les résultats sont concluants. En effet, la coadministration de sitagliptine (associée ou non à la metformine) avec de l'insuline glargine en titration intensive (schéma treat-to-target) a permis d'obtenir:

- une réduction de la dose quotidienne d'insuline;
- une amélioration cliniquement significative de l'HbA_{1c} et de la gly-

cémie à jeun;

- une diminution de l'incidence des hypoglycémies;

et ce sans impact pondéral significatif.

En outre, les résultats d'une analyse posthoc ont montré sous ce traitement une réduction de l'incidence des hypoglycémies nocturnes, ainsi qu'une augmentation de la proportion de patients atteignant les valeurs cibles d'HbA_{1c} (moins de 7%) sans hypoglycémies nocturnes.

Dr R. Dehesbaye,
à l'invitation des laboratoires MSD



L'Association Luxembourgeoise de Groupes Sportifs Oncologiques:

Le sport, bien plus qu'une thérapie...

Le 11 août 2009, avec l'aide de L'action Lions «Vaincre le Cancer», les statuts de l'Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs Oncologiques (ALGSO) ont été signés. Son objectif est de promouvoir les activités médico-sportives auprès des personnes traitées pour un cancer, suivies ou non d'une physiothérapie. Le caractère social de ces pratiques est indéniable et encourage à un mieux-être psychologique. Le Dr Fernand Ries, Médecin au service d'Héмато-Cancérologie au Centre Hospitalier de Luxembourg, aborde le sujet.

Céline Buldgen

D'autres associations de patients proposent également des activités à l'intention des personnes traitées pour un cancer, en particulier pour les femmes atteintes d'un cancer du sein: Europa Donna Luxembourg asbl et la Fondation Cancer. Un groupe sportif, destiné aux enfants, est organisé en collaboration avec la Fondatioun Kriibskrank Kanner.

L'Association Luxembourgeoise des Groupes Sportifs Oncologiques compte aujourd'hui 262 membres. Parmi eux, environ 150 personnes assistent plus ou moins régulièrement aux activités sportives, qui ont débuté en septembre 2009 au campus Gees-sekneppchen.

L'ALGSO offre gratuitement à ses membres, qu'ils soient traités pour un cancer ou qu'ils aient eu un can-

cer, des séances d'activités physiques en groupe. Ces activités ont pour but d'augmenter l'endurance à l'effort physique modéré et d'améliorer la coordination des mouvements.

Elles comprennent des exercices de souplesse et de renforcement musculaire (musculature, fitness, gymnastique, footing,...). L'encadrement se fait par des thérapeutes du sport et des kinésithérapeutes.

Aspect préventif

Le Dr Fernand Ries explique: «Depuis les dernières années, on communique davantage sur les bienfaits du sport dans le domaine de l'oncologie. Des études épidémiologiques ont ainsi pu montrer que la sédentarité, et par conséquent, le manque d'activité physique pouvait jouer un rôle prépondérant dans la survenue de certains cancers. La surcharge pondérale peut également augmenter ce risque. Et

avec la sédentarité, ces deux facteurs sont probablement interactifs. La majorité des données épidémiologiques concernent essentiellement le cancer du sein, de l'endomètre et du côlon.»

Aspect thérapeutique

Utilisée en complément aux traitements par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie, une activité physique adéquate augmente les chances de guérison, protège contre les rechutes et a un excellent impact sur la qualité de vie des patients oncologiques.

De nombreux bénéfices sont ainsi mis en exergue:

- Une diminution chiffrée à environ 30% du risque de récurrence dans le cas du cancer colique et du cancer du sein,
- Une amélioration de l'état physique et de la mobilité, facilitant l'accomplissement des tâches de la vie quotidienne,
- La circulation du système lymphatique est soutenue. Après une intervention chirurgicale au niveau du sein, les amplitudes des membres supérieurs sont, en effet, rapidement corrigées,
- Une stimulation des systèmes cardiovasculaire et immunitaire,
- Une diminution du ressenti des effets indésirables de la chimiothérapie. Les nausées et les états de fatigue sont mieux maîtrisés,
- Une diminution, voire une disparition de la sensation de fatigue,
- L'activité physique en groupe avec des participants ayant tous le même vécu favorise la communication entre eux et la confiance en soi-même,
- Le risque de thrombose, présent notamment lorsque la personne est alitée et traitée par chimiothérapie, est réduit.

La réduction du risque de récurrence concerne principalement le cancer du sein et du côlon. Les femmes qui ont une activité physique régulière risquent

«Il est admis que la pratique régulière d'une activité physique, professionnelle ou sportive, réduirait de 30% l'apparition de certaines tumeurs, dont le cancer du colon et le cancer du sein en post-ménopause.»

Dr Fernand Ries

moins de faire une rechute par rapport à celles qui sont plus sédentaires. Les observations sont identiques pour le cancer du côlon, mais un peu moins révélatrices pour d'autres types de cancers, en raison de leur rareté ou du volume insuffisant des données épidémiologiques. *«Disons, que dans le cas du cancer de la matrice, quelques données ont pu être mises en avant, de même que pour le cancer du poumon et le cancer de la prostate. Finalement, toutes les études se rejoignent pour affirmer que l'activité physique améliore le bien-être général, la condition physique, l'intégration dans la vie quotidienne et améliore les effets dépressifs.»*, précise le Dr Fernand Ries.

Et il poursuit: *«Par l'intermédiaire des groupes sportifs, nous commençons de plus en plus à cibler les hommes atteints d'un cancer de la prostate. Une fois la pathologie avancée, le patient est traité avec des anti-hormones, ce*



qui bloque la production de la testostérone et des oestrogènes. L'augmentation du risque cardiovasculaire et de la perte musculaire est inéluctable. Le sport sert donc à récupérer de la force, à réduire l'ostéoporose, à prévenir la perte musculaire, à garder la forme et à réduire la prise de poids constatée sous l'effet de ces traitements. Nous faisons face aussi à ce type de difficultés dans le cas du traitement du cancer du sein».

«L'activité physique améliore relativement bien les plaintes rhumatismales occasionnées par certaines anti-hormones. C'est le cas des médicaments induisant une castration chimique utilisée dans le traitement du cancer du sein ou de la prostate. En administrant ces traitements, nous savons que nous interférons avec le métabolisme osseux et la musculature.

SPORT ET CANCER CHEZ L'ENFANT

Aujourd'hui, les enfants atteints de leucémie aigüe ont plus de 90% de chance d'être guéris. Ces enfants sont souvent traités pendant de longues périodes, et subissent des chimiothérapies sur une longue durée. Ceci constitue en soi une source de complications cardiovasculaires au long terme. La pratique d'activités physiques, et même d'un sport à un bon niveau, permet de réduire, voire même d'anéantir ce risque coronarien auprès de ces enfants, devenus adultes.

En dehors des congés scolaires, un groupe sportif est organisé pour les enfants atteints de cancer et leurs fratries. Ces cours sont offerts dans les locaux de la Fondatioun Kriibskrank Kanner et se font sous forme de jeux. Ils sont toujours accompagnés par un thérapeute sportif ou un kinésithérapeute.

C'est pour cette raison que nous avons tout intérêt à lutter contre cette perte musculaire et osseuse. N'oublions pas non plus que ces thérapies augmentent également le risque d'ostéoporose,» conclut-il.

Des précautions à prendre ?

Pratiquement, tout patient oncologique est susceptible de s'engager dans une activité physique, à condition qu'il ait une aptitude cardiaque et physiologique suffisantes.

Le Dr Fernand Ries indique: «Les patients d'un certain âge ou à risque cardiovasculaire sont dirigés, dans un premier temps, auprès d'un médecin du sport pour effectuer un test à l'effort. S'ils sont aptes, un programme d'endurance et de musculation (2x1h par semaine) leur est proposé, sous la surveillance des kinésithérapeutes



«Informez vos patients de l'existence d'une fédération luxembourgeoise de groupes sportifs thérapeutiques touchant différents domaines (maladies cardiaques, oncologie, orthopédie, maladies rares, obésité, sclérose en plaques, Parkinson,...). La liste complète se trouve sur le site Internet www.sport-sante.lu» **Dr Fernand Ries**

du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL). Nous avons conclu un accord avec la Caisse Nationale de Santé afin qu'elle prenne en charge ce type de programme pour une durée de trois mois. Dans un second temps, nous leur proposons les différentes activi-

tés organisées par les groupes sportifs oncologiques, activités qui se font dans un milieu extra-hospitalier mais toujours de façon encadrée.»

Le sport est à considérer comme un médicament bon marché, très efficace contre une panoplie de problèmes potentiels: maladies cardiaques, cancers, diabète, dépression, démence, ostéoporose, maladie rhumatismale, chutes des personnes âgées... Or, selon le type d'activité, certains risques existent: fracture de fatigue, entorse, étirements musculaires... «Rien de plus utile, que de faire la promotion de l'activité physique avec un encadrement nécessaire et de signaler aux patients de ne pas dépasser leurs limites.», souligne le Dr Fernand Ries. ■

ALGSO: planning des activités sportives

- **Luxembourg: Campus Geesseknäppchen**
Mardi: 19:00 à 20:45
Jeudi: 19:00 à 20:45 (sauf le jeudi de l'Ascension, pendant les vacances de Noël et les vacances d'été)
- **Ettelbrück: École Privée Ste Anne**
Mercredi: 19:45 à 21:00 (sauf pendant les vacances scolaires)
- **Mondorf-les-Bains: Domaine Thermal**
Mercredi: 18:30 à 20:30 (sauf pendant les vacances de Noël)
- **Strassen: Fondatioun Kriibskrank Kanner (groupe sportif pour enfants)**
Jeudi: 14:00 à 15:00
- **Luxembourg: Campus Geesseknäppchen (jogging)**
Mardi: 19:00 à 20:00

Pendant les vacances scolaires, les salles de sport restent fermées, sauf au sein du domaine thermal à Mondorf. Afin d'offrir la possibilité aux patients de rester actifs, l'ALGSO organise des groupes de jogging et/ou walking à Kockelscheier les mardi soirs à partir de 19.00 pendant les vacances estivales.

Le programme se trouve sur les sites www.sportifsoncologiques.lu et www.sport-sante.lu

Coordonnées:

**Association Luxembourgeoise
des Groupes Sportifs
Oncologiques asbl**

23, rue de Steinsel
L-7395 Hunsdorf
Tel.: 691 25 00 28 ou 691 12 12 07
info@sportifsoncologiques.lu
www.sportifsoncologiques.lu

Sources:

- Interview du Dr Fernand Ries
- <http://www.sportifsoncologiques.lu>

1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** Janumet 50 mg/850 mg comprimés pelliculés, Janumet 50 mg/1000 mg comprimés pelliculés
2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 50/850 mg: Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine. 50/1000 mg: Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). 50/850 mg: comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose portant l'inscription « 515 » sur une face. 50/1000 mg: comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rouge portant l'inscription « 577 » sur une face. 4. **DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Janumet est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine. - en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxydases gamma (PPAR) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPAR ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. 4.2 **Posologie et mode d'administration** Posologie La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine. **Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée** Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle de Janumet doit être : sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient. **Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution)** Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Janumet doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient. Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées La posologie de Janumet doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Janumet est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPAR aux doses maximales tolérées** La posologie de Janumet doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée** La posologie de Janumet doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Janumet est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). Pour permettre les différentes posologies de metformine, Janumet est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique. **Populations particulières. Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clearance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4). **Insuffisance hépatique** Janumet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2). **Sujets âgés** La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Janumet doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Il convient d'être prudent chez les patients âgés de plus de 75 ans ; en effet, les données relatives à la sécurité d'emploi de la sitagliptine sont limitées chez ces patients. **Population pédiatrique** Janumet chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'est pas été établie. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Janumet doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. 4.3 **Contre-indications** Janumet est contre-indiqué chez les patients avec : - hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8) ; - acidocétose diabétique, précoma diabétique ; - insuffisance rénale modérée ou sévère (clearance de la créatinine < 60 mL/min) (voir rubrique 4.4) ; - affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : 1. déshydratation, 2. infection grave, 3. choc, 4. administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4) ; - maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que : 1. insuffisance cardiaque ou respiratoire, 2. infarctus du myocarde récent, 3. choc ; - insuffisance hépatique ; - intoxication éthylique aiguë, alcoolisme ; - allaitement. 4.8 **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Aucun effet thérapeutique n'a été mené avec Janumet comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %). **Sitagliptine et metformine Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau** Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : 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). **Tableau 1. Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques versus placebo et depuis la commercialisation. Sitagliptine + metformine (moment de l'analyse: semaine 24) : affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,† (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie† (fréquent), - affections du système nerveux: somnolence (peu fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: diarrée (peu fréquent), nausées (fréquent), flatulence (fréquent), constipation (peu fréquent), douleur abdominale haute (peu fréquent), vomissements (fréquent), pancréatite aiguë*,† (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*,† (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: angio-œdème*,† (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*,† (Fréquence indéterminée), urticaire*,† (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée*,† (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*,† (Fréquence indéterminée), - affections musculo-squelettiques et systémiques: arthralgie* (Fréquence indé-

minée), myalgie* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale* (Fréquence indéterminée), - affections du rein et des voies urinaires: altération de la fonction rénale* (Fréquence indéterminée), insuffisance rénale aiguë* (Fréquence indéterminée), - investigations: baisse de la glycémie (peu fréquent). **Sitagliptine + metformine et sulfamide hypoglycémiant (moment de l'analyse: semaine 24) : affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,† (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie† (très fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: constipation (fréquent), vomissements (Fréquence indéterminée*), pancréatite aiguë*,† (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*,† (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: angio-œdème*,† (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*,† (Fréquence indéterminée), urticaire*,† (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée*,† (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*,† (Fréquence indéterminée), - affections musculo-squelettiques et systémiques: arthralgie* (Fréquence indéterminée), myalgie* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale* (Fréquence indéterminée), - affections du rein et des voies urinaires: altération de la fonction rénale* (Fréquence indéterminée), insuffisance rénale aiguë* (Fréquence indéterminée). **Sitagliptine + metformine et agoniste des récepteurs PPAR (pioglitazone) (moment de l'analyse: semaine 26) : affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,† (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie† (fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: vomissements (Fréquence indéterminée*), pancréatite aiguë*,† (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*,† (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: angio-œdème*,† (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*,† (Fréquence indéterminée), urticaire*,† (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée*,† (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*,† (Fréquence indéterminée), - affections musculo-squelettiques et systémiques: arthralgie* (Fréquence indéterminée), myalgie* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale* (Fréquence indéterminée), - affections du rein et des voies urinaires: altération de la fonction rénale* (Fréquence indéterminée), insuffisance rénale aiguë* (Fréquence indéterminée), - troubles généraux et anomalies au site d'administration: œdème périphérique (fréquent). **Sitagliptine + metformine et insuline (moment de l'analyse: semaine 24) : affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,† (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie† (très fréquent), - affections du système nerveux: céphalées (peu fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: vomissements (Fréquence indéterminée), pancréatite aiguë*,† (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*,† (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: angio-œdème*,† (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*,† (Fréquence indéterminée), urticaire*,† (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée*,† (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*,† (Fréquence indéterminée), - affections musculo-squelettiques et systémiques: arthralgie* (Fréquence indéterminée), myalgie* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale* (Fréquence indéterminée), - affections du rein et des voies urinaires: altération de la fonction rénale* (Fréquence indéterminée), insuffisance rénale aiguë* (Fréquence indéterminée), - troubles généraux et anomalies au site d'administration: œdème périphérique (fréquent). **Sitagliptine + metformine et insuline (moment de l'analyse: semaine 24) : affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,† (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie† (très fréquent), - affections du système nerveux: céphalées (peu fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: vomissements (Fréquence indéterminée), pancréatite aiguë*,† (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*,† (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: angio-œdème*,† (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*,† (Fréquence indéterminée), urticaire*,† (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée*,† (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*,† (Fréquence indéterminée), - affections musculo-squelettiques et systémiques: arthralgie* (Fréquence indéterminée), myalgie* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale* (Fréquence indéterminée), - affections du rein et des voies urinaires: altération de la fonction rénale* (Fréquence indéterminée), insuffisance rénale aiguë* (Fréquence indéterminée), - troubles généraux et anomalies au site d'administration: œdème périphérique (fréquent). **Sitagliptine + metformine et insuline (moment de l'analyse: semaine 24) : affections du système immunitaire:** réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques*,† (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie† (très fréquent), - affections du système nerveux: céphalées (peu fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie interstitielle pulmonaire* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: vomissements (Fréquence indéterminée), pancréatite aiguë*,† (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale*,† (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: angio-œdème*,† (Fréquence indéterminée), éruption cutanée*,† (Fréquence indéterminée), urticaire*,† (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée*,† (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson*,† (Fréquence indéterminée), - affections musculo-squelettiques et systémiques: arthralgie* (Fréquence indé-

JANUMET 50/850 mg et 50/1000 mg

56 comp. = 51,81 €

196 comp. = 143,63 €

FORTE DIMINUTION D'HbA_{1c}
Sitagliptine + metformine comparable à SU
+ metformine

**POIDS STABLE ET FAIBLE
RISQUE D'HYPOGLYCEMIE^{2,3}**
vs SU + metformine



L'illustration est une interprétation artistique.
Non représentatif des effets cliniques.

1. Nauck et al. for the sitagliptin study 024 group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulphonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007; 9:194-206. 2. Krobot et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA1c value. Current Medical Research & Opinion 2012;28(8):1281-1287. 3. Seck et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract 2010;64(5):562-576.



MSD Belgium SPRL - Clos du Lynx 5 - 1200 Bruxelles



paramètres biologiques n'est pas considérée comme étant cliniquement pertinente. **Metformine** Le tableau 2 présente les effets indésirables par classe d'organe et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne. Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et de la pharmacovigilance: - troubles du métabolisme et de la nutrition: acidose lactique (très rare), carence en vitamine B12a (très rare), - affections du système nerveux: goût métallique (fréquent), - affections gastrointestinales: symptômes gastro-intestinaux (très fréquent), - affections hépatobiliaires: troubles de la fonction hépatique, hépatite (très rare), - affections de la peau et du tissu sous-cutané: urticaire, érythème, prurit (très rare). A le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple). b Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. 7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni 8. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Janumet 50/850 mg EU/1/08/455/001 EU/1/08/455/002 EU/1/08/455/003 EU/1/08/455/004 EU/1/08/455/005 EU/1/08/455/006 EU/1/08/455/007 EU/1/08/455/015 EU/1/08/455/017 EU/1/08/455/019 EU/1/08/455/020 50/1000mg EU/1/08/455/008 EU/1/08/455/009 EU/1/08/455/010 EU/1/08/455/011 EU/1/08/455/012 EU/1/08/455/013 EU/1/08/455/014 EU/1/08/455/016 EU/1/08/455/018 EU/1/08/455/021 EU/1/08/455/022 9. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 16 juillet 2008 Date de dernier renouvellement : 13 mars 2013 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 05/2014 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **Mode de délivrance** sur prescription médicale. 07/2014 DIAB-1126358-0000

Eperzan®: efficacité et durabilité en une injection par semaine

C'est le Professeur Michel Hermans qui était invité, à l'initiative des laboratoires GSK, pour présenter aux médecins luxembourgeois l'albiglutide (Eperzan®), agoniste du récepteur au GLP-1 offrant une administration en une injection par semaine et la possibilité de combiner à l'insuline basale.



L'albiglutide est un composé biologique offrant une homologie de 97% avec le GLP-1 humain. La molécule est un dimère, comportant 2 copies du GLP-1 caractérisées par la substitution d'un acide aminé en position 8, conférant une résistance à l'enzyme DPP-4. Enfin, une fusion à l'albumine permet de prolonger la demi-vie de la molécule^{1,2}.

Mode d'action^{1,7}

L'albiglutide est un médicament dit «insulinotrope». En d'autres termes, rappelle le Pr Hermans, l'albiglutide

n'a pas d'effet hypoglycémiant intrinsèque, mais potentialise la sécrétion physiologique d'insuline provoquée par le glucose. La molécule a également un effet glucagonostatique et ralentit la vidange gastrique (effet bradygastrique satiétogène et d'étalement des élévations glycémiques post-prandiales). Il diminue la glycémie à jeun et réduit les élévations postprandiales de la glycémie.

Ainsi, note le Pr Hermans, alors que les analogues du GLP-1 à courte durée d'action ont un effet majoritairement sur le pic post-prandial, l'albiglutide

agit à la fois sur la glycémie post-prandiale et sur la glycémie à jeun grâce à sa longue durée d'action (demi-vie de 5 jours). Sur le plan pratique, «l'administration hebdomadaire est un avantage évident pour le patient», souligne le Pr Hermans.

En monothérapie et en combinaison¹

L'albiglutide est indiqué pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte:

- soit en monothérapie lorsque le régime et l'exercice physique ne permettent pas d'assurer un contrôle glycémique adéquat chez des patients pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée;
- soit en combinaison avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline basale, lorsque ces derniers, combinés au régime et à l'exercice physique, ne permettent pas d'assurer un contrôle glycémique adéquat.

Pr Hermans: «L'albiglutide a fait l'objet d'un vaste programme d'études cliniques de phase III, appelé HARMONY, qui a évalué l'albiglutide dans les différentes combinaisons de l'algorithme de traitement du diabète de type 2: contre placebo (pour évaluer l'amplitude de l'effet), chez les patients en échec secondaire aux médicaments oraux, vis-à-vis de

A RETENIR

L'albiglutide (Eperzan®) est le premier analogue du GLP-1 à prise hebdomadaire pouvant s'administrer en ajout à une insuline basale.

L'albiglutide est indiqué pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte soit en monothérapie soit en combinaison avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline basale, lorsque ces derniers, combinés au régime et à l'exercice physique, ne permettent pas d'assurer un contrôle glycémique adéquat.¹

L'albiglutide a démontré son efficacité et sa durabilité d'action, en ajout à la metformine, par rapport au placebo, à la sitagliptine et au glimépiride mais également en ajout à l'insuline basale.^{3,5}

l'insuline ou d'autres analogues du GLP-1, et enfin vis-à-vis d'un schéma insulinaire basal-prandial.»

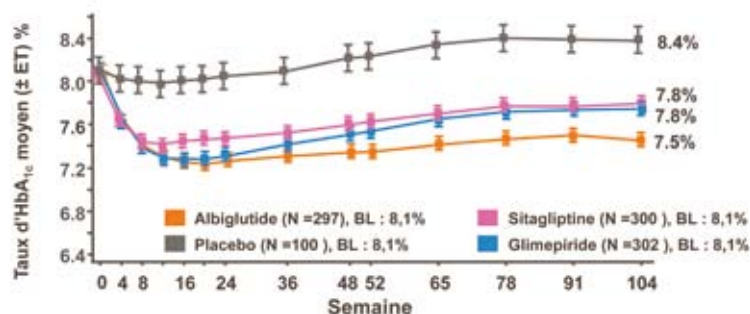
Le programme Harmony¹

Le critère principal d'évaluation de toutes les études était la réduction de l'HbA_{1c} de départ par rapport aux comparateurs actifs, avec comme critères d'évaluation secondaires, la glycémie à jeun, l'évolution pondérale, la proportion de patients atteignant les objectifs fixés ou encore la «durabilité» de l'efficacité du médicament, à savoir le délai écoulé avant qu'une intensification thérapeutique supplémentaire doive être mise en œuvre.

Au total, ce sont ainsi 2.365 patients atteints de diabète de type 2 qui ont

Harmony 3³

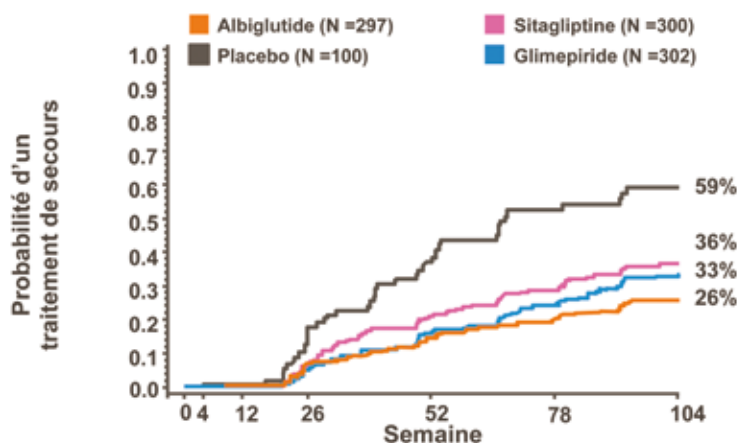
Albiglutide a montré une supériorité pour la diminution du taux d'HbA_{1c} vs comparateurs à 2 ans



HbA _{1c} %	Albiglutide	Placebo	Sitagliptine	Glimepiride
Différence avec albiglutide (95% CI)		-0.91 (-1.16, -0.65)	-0.35 (-0.53, -0.17)	-0.27 (-0.45, -0.09)
p pour non infériorité (marge de 0.3%)		NA	< 0.0001	< 0.0001
P pour supériorité		< 0.0001	0.0001	0.0033
Proportion achieving HbA _{1c} < 7%	39%	16%	32%	31%

Harmony 3³

Moins de patients nécessitent un traitement de secours avec albiglutide



Patients à risque

Placebo	100	92	71	48	31	24
Sitagliptine	300	282	248	198	162	118
Glimepiride	302	285	255	209	173	140
Albiglutide	297	278	243	208	181	153

été traités par albiglutide dans les 8 études cliniques du programme, avec un effet bien reproductible sur la glycémie et le poids dans les différents sous-groupes de patients considérés.

Long terme³

Une étude particulièrement intéressante est l'étude Harmony 3, qui a comparé l'efficacité de l'albiglu-

tide en ajout à la metformine, par rapport au placebo, à la sitagliptine et au glimépiride. L'albiglutide s'est avéré plus efficace en termes de réduction de l'HbA_{1c} que le placebo (-0,9%, $p < 0,0001$), que la sitagliptine (-0,4%, $p = 0,0001$) et que le glimépiride (-0,3%, $p = 0,0033$)

Comme le montre le graphique à 104 semaines, «le plus puissant et le plus durable est clairement l'albiglutide», note le Pr Hermans, avec à nouveau un

taux supérieur de patients atteignant les objectifs d'HbA_{1c}: 39%, contre 32% pour la sitagliptine et 31% pour le glimépiride.

Corollaire: au bout de deux ans, seuls 26% des patients sous albiglutide avaient nécessité un traitement «en plus», contre 36 % sous un inhibiteur du DPP-4.

SURVOL DES RÉSULTATS DES ÉTUDES PRINCIPALES^{4,5,6}

Harmony 4

Une injection hebdomadaire d'albiglutide s'avère aussi efficace en termes de réduction de l'HbA_{1c} qu'une injection quotidienne d'insuline glargine, avec un pourcentage comparable de patients atteignant les objectifs en termes d'HbA_{1c}. En revanche, une nette différence est observée sur le plan pondéral, avec une réduction de poids significative (-1,1 kg) chez les patients traités par albiglutide, alors que le poids augmente sous insuline glargine (+1,6kg) ($p < 0,0001$).

Pour les patients, une injection hebdomadaire est attractive et les patients sont également demandeurs d'une perte de poids plutôt que d'une prise pondérale, note le Pr Hermans

Harmony 6

En ajout à l'insuline basale, une injection hebdomadaire d'albiglutide permet d'obtenir des réductions d'HbA_{1c} comparables à des injections d'insuline prandiale aux repas principaux. A nouveau ici, une perte de poids est observée avec l'albiglutide (-0,7 kg), alors qu'il y a une prise de poids avec l'insuline lispro (+0,8 kg) ($p < 0,0001$).

Harmony 8

Chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, l'albiglutide s'est avéré plus efficace que la sitagliptine en termes de réduction de l'HbA_{1c} (-0,83% vs -0,52%, $p = 0,0003$). On constate aussi que l'effet hypoglycémiant de l'albiglutide se maintient quelle que soit la sévérité de l'atteinte rénale.

Cette différence est attendue, car les agonistes du GLP-1 sont plus puissants que les inhibiteurs du DPP4, vu qu'outre l'effet glucagonostatique et insulinothérique, ils agissent sur la vidange gastrique et la satiété. Cet effet constitue un avantage éventuel dans cette population à haut risque cardiométabolique, souligne le Pr Hermans

Sécurité¹

Les effets indésirables les plus fréquents durant les essais cliniques, qui sont survenus chez minimum 5 % des patients ayant reçu de l'EPERZAN® ont été des diarrhées, des nausées et des réactions au site d'injection incluant rash, érythème, ou démangeaisons locales.

Ces dernières sont, le plus souvent légères et ne nécessitent habituellement aucun traitement, ne persistant généralement pas au-delà d'une ou deux injections.

De par leur mécanisme d'action, on s'attend à peu d'effets secondaires inattendus avec une molécule comme l'albiglutide, et effectivement c'est le cas, avec par exemple des effets secondaires digestifs globalement comparables à ce qui s'observe avec les inhibiteurs du DPP-4, comme mentionné par le Pr Hermans ■

*Dr R. Dehesbaye,
d'après un exposé
du Pr Michel Hermans*

*Cet article a été réalisé avec la
contribution de GlaxoSmithKline*

**L'albiglutide (Eperzan®) est un
produit des laboratoires GSK.**

1. Eperzan [Summary of Product Characteristics]. V4, January 2015.
2. Bush MA, & al. Diabetes Obes Metab. 2009;11(5):498-505.
3. Ahren B, & al. Diabetes Care. 2014;37:2141-2148.
4. Weissman PN & al. Diabetologia. 2014; 57(12): 2475-84.
5. Rosenstock J & al. Diabetes Care. 2014; 37: 1-9.
6. Leiter LA & al. Diabetes Care. 2014;37:2723-2730
7. Lorenz M & al. Bioorg Med Chem Lett. 2013;23(14): 4011-8.



Bonjour Lëtzebuerg!

Worldline est arrivé dans votre région.

Epinglez votre commerce sur la carte avec nos solutions de paiement.

Choisir Worldline, c'est avoir à ses côtés une équipe fiable et forte de **40 ans d'expérience** dans le domaine des paiements électroniques. Durables et de qualité, les terminaux Worldline acceptent **toutes les cartes** et auront de **nouvelles interactions** avec vos clients. **À l'achat ou en location**, à vous de choisir !

Contactez-nous: +352 26 029 505 / info-luxembourg@worldline.com
Surfez sur masolutiondepaiement.lu



worldline
e-payment services

Conditionnement	Prix Public (TVAc)
TRIUMEQ® 50 mg dolutegravir/ 600 mg abacavir/ 300 mg lamivudine, 1 flacon x 30 comprimés pelliculés	919,11 €

NOW AVAILABLE

Triumeq®

dolutegravir/abacavir/
lamivudine

innerstrength

The only single-pill regimen built with dolutegravir

The most frequently reported adverse reactions with TRIUMEQ®** were nausea, insomnia, diarrhea, headache and fatigue.¹

Before initiating treatment with abacavir-containing products, screening for carriage of the HLA-B*5701 allele should be performed in any HIV-infected patient, irrespective of racial origin. Abacavir should not be used in patients known to carry the HLA-B*5701 allele or for whom the HLA-B*5701 status is unknown.¹

EXPLORE THE NEW DOLUTEGRAVIR SOURCE OF INFORMATION : <https://be.dolutegravir.com>

médicaments (décrites ci-dessous) présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organes. Le délai d'apparition de ces réactions a été généralement de 10 à 14 jours, que ce soit pour les réactions associées à l'abacavir ou au dolutegravir, bien que les réactions liées à l'abacavir puissent survenir à tout moment au cours du traitement. Le traitement par Triumeq doit être arrêté immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la clinique. Le traitement par Triumeq, ou par tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutegravir ne doit jamais être réintroduit. Se référer à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour plus de détails concernant la prise en charge du patient en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité avec Triumeq. **Hypersensibilité au dolutegravir** Les symptômes ont inclus des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organe, comme des atteintes hépatiques sévères.

Hypersensibilité à l'abacavir

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras. Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticaire), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée. D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaises.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Affections gastro-intestinales

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Effets divers

Affections du système nerveux / Affections psychiatriques

Affections hématologiques et du système lymphatique

Affections hépatobiliaires

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Affections du rein et des voies urinaires

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals. La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir). Acidose lactique Des cas d'acidose lactique, parfois fatals, associés généralement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration d'analogues nucléosidiques (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Lipodystrophie Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle

Eruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticaire).

Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales. Ulcérations buccales.

Dyspnée, toux, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.

Fièvre, léthargie, malaise, œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.

Céphalées, paresthésie.

Lymphopénie.

Perturbations du bilan hépatique. hépatite, insuffisance hépatique.

Myalgie, rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.

Élévation de la créatinine, insuffisance rénale.

(lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison). **Anomalies métaboliques** Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémies, hypercholestérolémies, résistances à l'insuline, hyperglycémies et hyperlactatémies (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Ostéonécrose** Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux à long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Syndrome de restauration immunitaire** Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Anomalies biologiques** Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutegravir puis une stabilisation a été observée pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne de 12,6 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 96 semaines de traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire. Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), principalement associées à une activité physique, ont également été rapportées lors du traitement par le dolutegravir. **Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C** Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutegravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ou sein de tous les groupes de traitement. **Population pédiatrique** Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Triumeq dans la population pédiatrique. Chaque composant de Triumeq a été étudié individuellement chez les adolescents (de 12 à 17 ans). Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutegravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables que ceux observés dans la population adulte. Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naissant de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte. **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 EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi 1-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 06/2015 (v5) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

RESUME ABREGE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au **Résumé des Caractéristiques du Produit** pour une **information complète concernant l'usage de ce médicament**. ▽ Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé devraient être alertés d'éventuels effets indésirables suspects. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg, comprimés pelliculés (EU/1/14/94/001) Classe pharmacothérapeutique : Antirétrovira à usage systémique, antirétrovira pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux. Code ATC : J05AB13 **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme fumarate), 600 mg d'abacavir (sous forme sulfate) et 300 mg de lamivudine. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*57:01 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit sa source ethnique (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*57:01. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Triumeq doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Posologie Adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg) La posologie recommandée de Triumeq est d'un comprimé une fois par jour. Triumeq ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie. Triumeq est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un quaternaire posologique. Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément ou cas où une interruption du traitement ou un quaternaire de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments. Omission de doses En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit prendre Triumeq dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. Si reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel. Sujets âgés Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes ou jeunes. Une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques. Insuffisance rénale L'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 ml/min. Insuffisance hépatique Une réduction de la posologie de l'abacavir peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh grade A). Triumeq ne permettant pas de réduction de la posologie, les présentations individuelles du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine devront être utilisées si nécessaire. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Population pédiatrique La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie orale. Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients », voir RCP complet. Voir les rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Effets indésirables ». Administration concomitante de drogues. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Transmission du VIH Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduit sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission. **Réactions d'hypersensibilité** (voir rubrique « Effets indésirables ») L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique « Effets indésirables ») qui présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée, ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organes. Il n'est pas possible d'un point de vue clinique de déterminer si une réaction d'hypersensibilité avec Triumeq est liée à l'abacavir ou au dolutégravir. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont été à l'origine du pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*57:01. Cependant, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible. Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées : - Les patients HLA-B*57:01 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement. - Un traitement par Triumeq ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*57:01 positif, car chez les patients ayant un statut HLA-B*57:01 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir. **Le traitement par Triumeq doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*57:01. Retarder l'arrêt du traitement par Triumeq après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital, l'état clinique, ainsi que les transmissions hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Après l'arrêt du traitement par Triumeq il y a une suspicion de réaction d'hypersensibilité, Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit. La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital et conduire au décès. Afin d'éviter toute reprise de l'abacavir et de dolutégravir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Triumeq. **Description clinique des réactions d'hypersensibilité** Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez moins d'1% des patients traités par le dolutégravir au cours des études cliniques ; celles-ci étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois par des atteintes d'autres organes, comme des atteintes hépatiques sévères. Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement. La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comprises de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique « Effets indésirables » (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérale. Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent mener le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir. Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par l'abacavir (voir rubrique « Effets indésirables » « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible. **Adoxxe lactique** Une adoxe lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'antiviraux nucléosidiques. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profuse) ou neurologiques (incluant un déficit moteur). L'adoxxe lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. L'adoxxe lactique apparaît généralement après quelques jours, voire, plusieurs mois de traitement. Le traitement par antiviraux nucléosidiques peut être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'adoxxe lactique/hépatite/ictère. L'hyperlactatémie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases. L'administration d'antiviraux nucléosidiques se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés. Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance. **Lipodystrophie** Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre l'ipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase (P) d'une part, et l'ipodystrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NtI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique « Effets indésirables »). **Atteinte hépatique** La tolérance et l'efficacité de Triumeq n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sous-jacents significatifs. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique « Posologie et mode d'administration»). Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. **Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C** Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fataux. En cas d'administration concomitante d'un traitement antirétroviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments. Triumeq contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Triumeq est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement antirétroviral supplémentaire est par conséquent généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques. Si le traitement par Triumeq est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la répllication du VHB. L'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite. L'abacavir et la ribavirine partageaient les mêmes voies de phosphorylation, une interaction intracellulaire entre ces deux médicaments n'est pas exclue ; celle-ci pourrait conduire à une diminution des métabolites phosphorylés intracellulaires de la ribavirine et donc potentiellement à une réduction des chances d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) pour l'hépatite C (VHC) chez des patients co-infectés par le VHC et traités par l'association interféron pégylé / ribavirine (RbV). Il existe dans la littérature des données cliniques contradictoires sur la co-administration de l'abacavir et de la ribavirine. Certaines données suggèrent que des patients co-infectés par le VIH et le VHC recevant un traitement antirétroviral contenant de l'abacavir peuvent présenter un risque de diminution de la réponse au traitement par interféron pégylé/ribavirine. La co-administration de médicaments contenant de l'abacavir et de la ribavirine devra se faire avec une prudence particulière. **Syndrôme de restauration immunitaire** Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rélinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement. Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. (Voir la procédure rubrique « Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C » et voir également la rubrique « Effets indésirables »). **Dysfonctionnement mitochondrial** Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, in vitro et in vivo, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourissons non infectés par le VIH, exposés in utero et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperliposémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du

comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé in utero à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séro-négatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH. Infarctus du myocarde Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence une nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie). **Oséopénie** Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, des bisphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir. **Infections opportunistes** Les patients doivent être informés que Triumeq ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH. **Résistance à des médicaments** Étant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez ces patients. **Interactions médicamenteuses** Étant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, l'association tranparicivir/ritonavir, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le miltéprutis l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients traités par ces médicaments. Triumeq ne doit pas être co-administré avec des anticoagulants contenant des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 4 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer. Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'adoxxe lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stage 3a, clairance de la créatinine [CrCl] comprise entre 45 et 59 ml/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée. L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée. Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ou de l'émtricitabine. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Les données cliniques de tolérance disponibles avec Triumeq sont limitées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, considérés comme étant possiblement ou probablement reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine (données groupées issues de 679 sujets naïfs de tout traitement antirétroviral, ayant reçu cette association au cours des essais cliniques de phase IIb à III) : ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%) ; la plupart des effets listés dans le tableau ci-après survenaient fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés. L'événement indésirable le plus sévère, possiblement relié au traitement par le dolutégravir et l'association abacavir/lamivudine, observé chez des patients, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et le paragraphe « Description de certains effets indésirables »). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au traitement par les composants de Triumeq, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Les effets indésirables observés avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans une analyse des données groupées issues des études cliniques de phase IIb à III ont été généralement cohérents avec les profils d'effets indésirables observés avec chaque composant individuel (dolutégravir, abacavir et lamivudine). Quel que soit l'effet indésirable observé, aucune différence n'a été observée entre la forme combinée et les composants individuels en termes de sévérité. Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir+abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données groupées des études cliniques de phase IIb à III, et des effets indésirables liés au traitement par abacavir et lamivudine, utilisés avec d'autres antirétroviraux, observés au cours des études cliniques et après commercialisation.

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Peu fréquent :	Neutropénie ¹ , anémie ¹ , thrombocytopénie ¹
Très rare :	érythrostase ¹
Affections du système immunitaire :	
Fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ²
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ²
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent :	anorexie ¹
Peu fréquent :	hyperglycémie, hyperglycémie
Affections psychiatriques :	
Très fréquent :	insomnie
Fréquent :	rêves anormaux, dépression, cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	sensations vertigineuses, somnolence, léthargie ²
Très rare :	neuropathie périphérique ² , paresthésie ²
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent :	toux ² , symptomatologie nasale ¹
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur abdominale ² , douleur abdominale haute ² , distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare :	pancréatite ²
Affections hépatobiliaires :	
Peu fréquent :	hépatite ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	rash, prurit, alopecie
Très rare :	érythème polymorphe ¹ , syndrome de Stevens-Johnson ¹ , syndrome de Lyell ¹
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Fréquent :	arthralgies ² , troubles musculaires ¹
Rare :	rhéabdomyolyse ²
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	asthénie, fièvre ² , malaise ²
Investigations :	
Fréquent :	Élévation de la créatine phosphokinase (CPK) ² , élévation des enzymes hépatiques ALAT/ASAT ²
Rare :	Élévation de l'amylase ²

¹Cet effet indésirable n'a pas été observé au cours des études cliniques de phase III tel que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé au cours des études cliniques ou après commercialisation pour l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux.Cet effet indésirable n'a pas été identifié comme pouvant être raisonnablement relié à Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) au cours des études cliniques ; ainsi la catégorie de fréquence prise en compte est celle la plus élevée des composants individuels mentionnée dans le RCP (par exemple pour le dolutégravir, l'abacavir et/ou la lamivudine).

Description de certains effets indésirables Réactions d'hypersensibilité L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour chacun de ces

1. TRIUMEQ® Summary of Product Characteristics.

** In studies supporting TRIUMEQ®, DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg were used. Bioequivalence has been demonstrated.¹



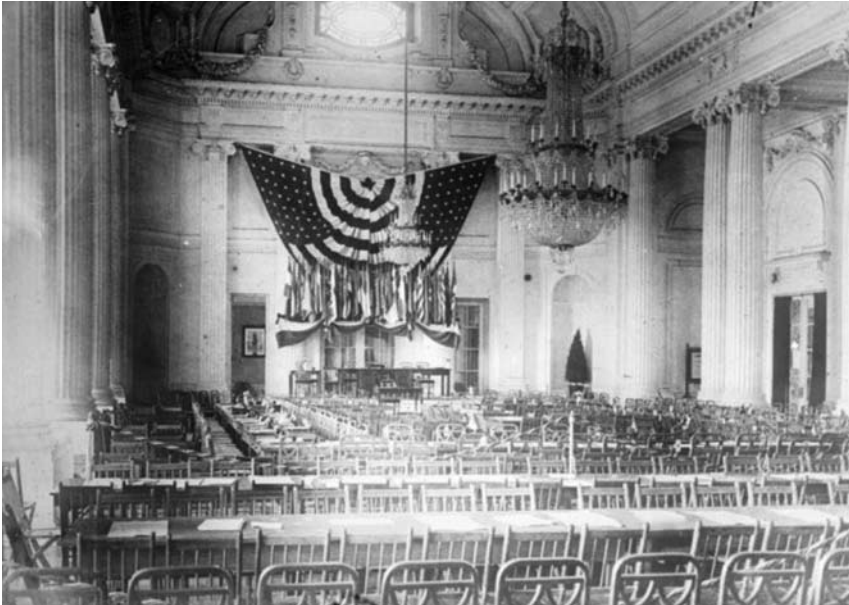
Les débuts du **congé de maternité**

Géographiquement parlant les débuts du congé de maternité se trouvent en Alsace:

«Herr Dolfus, der wohlbekannte Fabricant in Mühlhausen, der mit Leidwesen eine große Sterblichkeit unter den kleinen Kindern der in seiner Fabrik arbeitenden Weiber bemerkt hatte, führte vor einiger Zeit als Regel ein, daß Wöchnerinnen bei ihm ohne Abzug an ihrem Lohne, sechswöchentlichen Urlaub erhalten, um ihren neugeborenen Kindern die nöthige Aufmerksamkeit schenken zu können. Dieses Experiment hatte den glücklichen Erfolg, daß die Sterblichkeit alsbald von 36 auf 25 Procent sank. Der mit dieser wohlthätigen Maßregel verbundene Verlust für die Fabrik betrug in einem Jahre 8000 Franken. Einige Fabrikanten derselben Stadt haben das von Herrn Dolfus gegebene Beispiel nachgeahmt» (Der Wächter an der Sauer du 3.1.1865).

Dr Henri Kugener

Dans un compte rendu des Travaux de la Commission Internationale de la Protection de l'Enfance de 1886 il est fait mention de Dolfus qui est cité en exemple: «la Commission émet le vœu que des Caisses de secours pour les femmes en couches, qui y sont employées comme ouvrières, se fondent dans les Etablissements industriels, à l'imitation de celle qui a été établie en 1862 à Mulhouse, par M. Jean Dollfus. Appliquée déjà dans un certain nombre d'usines d'Alsace, cette œuvre a pour but d'assurer, par la concession d'un secours quotidien, le repos de l'accouchée pendant une période de six semaines qu'elle doit employer à se soigner».



Washington, la salle où avait lieu la conférence internationale du travail du 29 octobre au 29 novembre 1919.

Jean Dolfus, né le 25 septembre 1800 à Mulhouse et y décédé le 21 mai 1888 était un industriel, économiste et homme politique. Il a été maire de Mulhouse de 1863 à 1869. Président du «Deutschen Reichstag» de 1881 à 1884 – l'Alsace étant allemande jusqu'en 1918.

Dolfus était bien en avance sur son temps, puisqu'en Allemagne on a dû attendre jusqu'en 1878 pour voir apparaître l'interdiction généralisée du travail des femmes en couche.

Le congé en Europe

Puisque l'émancipation des femmes est, de l'avis général, un facteur de la dénatalité, il faut permettre à la femme de concilier maternité et profession si elle le désire. À cette fin, de nombreux pays instituent des congés de maternité, des congés de disponibilité permettant à la femme d'interrompre son travail professionnel après l'accouchement tout en ayant une priorité de réemploi.

Les femmes allemandes furent gratifiées d'une loi les protégeant en cas

de grossesse dès 1878: § 138, Abs. 4 de la «Reichs-Gewerbeordnung» interdisait leur embauchement dans les 3 semaines qui suivaient un accouchement. Cette protection fut élargie et étendue à d'autres nations lors de la Conférence internationale de Washington le 29.11.1919 - une convention ratifiée en Allemagne le 16.7.1927. Adaptation en mai 1942. Nouvelle adaptation en 1952 – 6 semaines avant plus six semaines après accouchement, les 6 semaines du postpartum étant allongées à 8 semaines en 1968.

Les Françaises ont dû attendre 1909 pour voir la création du congé maternité - qui n'était pas rémunéré! Après 1928 un congé de maternité de 2 mois était rémunéré à 100% pour tous les fonctionnaires. En 1952 la convention N°103 de l'Organisation Internationale du travail sur la maternité fixait le congé maternité minimum à 12 semaines – avec le petit bémol que ni les USA ni la Suisse ne signaient cette Convention. La France par contre signait sagement! Depuis 1970 le congé maternité est indemnisé à 90%

du salaire BRUT par la sécurité sociale (ou assurance maladie/CPAM) soit en gros, le salaire net.

En Autriche une loi sur la «Karenzzeit», datant des temps de l'annexion 1938/45, fut votée en 1952 et adaptée en 1974.

Les législateurs les plus lents se retrouvent en Suisse. En mai 1900 le peuple rejetait le projet de loi Forrer, qui prévoyait pour les femmes enceintes et accouchées la protection normale en cas de maladie, une indemnité d'accouchement et une indemnité de chômage maximum de 6 semaines. En décembre 1984 l'initiative populaire fédérale «Pour une protection efficace de la maternité» fut à nouveau clairement rejetée par le peuple. On en est toujours aux projets ...

Historique du congé au Luxembourg

Au Luxembourg une «Mutualité maternelle» revendiquait des aides aux femmes en couche dès 1926. Les membres cotisants de cette mutualité avaient droit à une rémunération pendant les dernières semaines de cette grossesse leur permettant d'arrêter de travailler sans risque financier. Dans des discours publics le président Georges Wagner vantait les bienfaits de sa mutuelle en 1931 et 33 (L.W. du 1.10.1931, E.T. du 23.11.1933). De là un long cheminement menait au congé payé de droit, un but atteint en 1975 seulement après l'initiative de Léon Bollendorff (1915-2011) en 1969.

«Chez nous, un allègement social qui ne criait pas précisément scandale, mais qui est attendu depuis longtemps, est en voie de réalisation. Il s'agit de la protection de la maternité de la femme au travail. Le projet de loi a déjà une histoire, puisqu'il remonte à 1969 où le député Bollendorff avait déposé une proposition de loi en ce sens, suivi en cela par Madame

Lulling; puis l'ancien gouvernement, en octobre 73, a présenté un projet de loi sur le même sujet, avant que l'actuelle coalition n'introduise, en novembre dernier un texte fortement amendé du projet de loi de 73. La loi, quand elle entrera en vigueur, touchera environ 32 % des femmes «en état de procréer» comme le déclare le langage poétiquement administratif du Conseil d'Etat; les incidences financières du congé de maternité ainsi que des allocations sont à charge de l'Etat. Si la présente loi n'est destinée qu'aux seules femmes enceintes salariées, le gouvernement n'a pas manqué de souligner que le problème d'une protection généralisée de la maternité est à l'étude. Ce sera pour les jours meilleurs. La nouvelle législation est assez stricte et constitue effectivement une protection surtout devant d'éventuels abus, qu'elles proviennent de l'employeur ou de l'intéressée elle-même d'ailleurs: si les 8 semaines de congé prénatal ne sont pas obligatoires dans l'absolu, les 8 semaines postnatales le sont par contre, les femmes enceintes ne pourront être occupées entre 22 et 6 heures, il est interdit de les employer à des travaux physiques pénibles ou de les exposer à des radiations nocives, de les exposer aux effets nuisibles de la chaleur, du froid, de l'humidité, de chocs ou de trépidations; sont interdits également le transport de charges dont le poids dépasse 5 kg, le maniement d'outils et le service de machines exigeant dans une large mesure l'usage des pieds, la conduite de moyens de locomotion, les travaux insalubres, souterrains ou incommodes» (d'Letzeburger Land du 20.6.1975).

La loi votée le 3 juillet fut promulguée le 10.7.1975 (Mémorial, Partie A, 1975-07-10, n° 40, pp. 808-812). Elle fut à plusieurs reprises améliorée:

- Loi du 7 juillet 1998 portant modification a) de la loi du 3 juillet 1975 concernant 1. la protection de la maternité de la femme au travail; 2. la

modification de l'article 13 du code des assurances sociales modifié par la loi du 2 mai 1974; b) de l'article 25 du code des assurances sociales.

- Loi du 1^{er} août 2001 concernant la protection des travailleuses enceintes, accouchées et allaitantes.

Au LUXEMBOURG le congé de maternité est actuellement de 8 semaines avant et de 8 semaines après la naissance de l'enfant (congé prénatal/postnatal). Le congé postnatal peut être prolongé de 4 semaines supplémentaires en cas d'accouchement prématuré (avant la 37^{ème} semaine de grossesse), de naissance multiple ou en cas d'allaitement. Le congé de maternité s'accompagne toujours d'une interdiction de travail pour la salariée concernée.

«Art. L. 332-1. La femme enceinte ne peut être occupée pendant les huit semaines précédant la date présumée de l'accouchement. Cette période, dite congé prénatal, est attestée par un certificat médical indiquant la date présumée de l'accouchement. Si l'accouchement a lieu avant la date présumée, la partie du congé prénatal non prise est ajoutée au congé postnatal tel que défini à l'article L. 332-2. Si l'accouchement a lieu après la date présumée, l'interdiction d'occuper la femme enceinte est prolongée jusqu'à l'accouchement sans que la durée du congé postnatal puisse être réduite.

Art. L. 332-2. La femme ayant accouché ne peut être occupée pendant les huit semaines qui suivent l'accouchement. Cette période, dite congé postnatal, est attestée par un certificat médical indiquant la date de l'accouchement. La durée du congé postnatal est portée à douze semaines en cas d'accouchement prématuré ou multiple ainsi que pour la mère allaitant son enfant» (Memorial 149/2006).



Léon Bollendorff, député de 1969-1994, président de la Chambre de 1979-1989

Réglementations européennes

En BELGIQUE la durée du repos prénatal est de 6 semaines, dont 5 facultatives. Le repos postnatal dure 9 semaines toutes obligatoires. Des pourparlers sont en cours pour allonger ces phases de repos de 15 à 18 mois.

En FRANCE la durée du congé dépend du rang et du nombre d'enfants: 1^{er} ou 2^{ème} enfant: 16 semaines (congé prénatal: 6 semaines/congé postnatal: 10 semaines). 3^{ème} enfant ou plus: 26 semaines (congé prénatal: 8 semaines/congé postnatal: 18 semaines). La période prénatale du congé de maternité peut être reportée sur la période postnatale, sur demande et sur prescription médicale attestant l'absence de contre-indication médicale à ce report, dans la limite de trois semaines. La période postnatale est alors augmentée d'autant.

C'est en SUISSE que nous rencontrons le règlement le plus rétro: après l'accouchement, la loi interdit aux femmes de travailler pendant 8 semaines. Cette période n'est donc pas véritablement un congé maternité. Il s'agit d'une interdiction de travailler qui a pour but de protéger la santé des mères qui doivent se remettre de l'accouchement.

La question du salaire n'est pas réglée de façon officielle durant cette période, chaque entreprise agissant à sa guise. Il est de plus en plus fréquent de rencontrer des femmes écourtant leur congé maternité, lors d'une situation de chômage ou lorsqu'elles travaillent dans une entreprise sans véritable congé maternité (!).

Le modèle suisse actuel se situe loin derrière la plupart des solutions adoptées dans les pays de l'Europe de l'Ouest et de l'Europe du Nord. Pas uniquement en raison de la lenteur de sa concrétisation, mais aussi au niveau des prestations qu'elle offre. Autre particularité du modèle suisse: tout est «von Kanton zu Kanton verschieden». Ainsi le canton de Berne se montre plus généreux que certains autres: il maintient la solution des 16 semaines/100% du salaire à l'instar de toute une série d'autres cantons et d'employeurs privés pour lesquels

la notion de responsabilité sociale a encore un sens.

Plusieurs pays garantissent des congés de maternité des plus généreux: la République tchèque – 28 semaines; la Hongrie – 24 semaines; l'Italie – 5 mois; le Canada – 17 semaines; l'Espagne et la Roumanie – 16 semaines. Le Danemark, la Norvège et la Suède accordent des congés rémunérés de longue durée dont une partie est réservée à la mère, l'autre partie pouvant être prise par l'un ou l'autre parent. Avec un congé maternité de pas moins de 69 semaines, la Suède se montre la plus magnanime, avec respectivement 42 et 22 semaines.

Réglements extraeuropéens

Le CANADA propose un congé «à la carte»: en 1976, la femme enceinte n'était plus obligée de travailler dès le début de son 7^e mois de grossesse, mais devait arrêter tout travail au début du 8^e mois.

Depuis 2010, la répartition du congé avant et après l'accouchement appartient à la salariée. Elle peut débuter son congé la veille de son accouchement si elle le veut. Elle est la mieux placée pour décider après tout!

Aux Etats-Unis, la loi de 1993 sur le congé familial et médical accorde un congé non rémunéré de 12 semaines, qui peut être étalé sur une période de 12 mois. Cette loi ne s'applique qu'aux salariés des entreprises qui comptent au moins 50 travailleurs. Tout en bas de la liste des congés de maternité, on trouve ainsi les Etats-Unis où il n'y a pas de congé de maternité rémunéré.

Epilogue

Plein de gens bien intentionnés ont élaboré la législation du pré- et post-partum, tantôt des lois uniformes, réglant la vie sociale de toute une communauté, tantôt des lois plus libérales, favorisant une décision individuelle.

Comble de la bureaucratie: mon épouse qui avait perdu un prématuré en Allemagne en 1973, mort au bout de 8 heures d'une petite vie misérable, a été obligée d'arrêter son activité professionnelle pendant 3 mois entiers (congé normal allongé du congé pour prématuré) – alors que la reprise de l'activité l'aurait sans doute aidé à surmonter sa grande tristesse. Bien intentionné, le congé s'est retourné contre elle. ■

The advertisement features the Roche logo in the top right corner. It displays four drug combinations in a grid-like format, each within a blue-bordered box. The first two boxes on the left show 'PERJETA® pertuzumab' and 'Herceptin® trastuzumab' together. The next two boxes on the right show 'PERJETA® pertuzumab' and 'Kadcyla® trastuzumab emtansine' together. Below the boxes, the text 'Roche Oncology' is centered.

DOSSIER

Aging people

SOCIÉTÉ MÉDICALE LUXEMBOURGEOISE DE GÉRIATRIE ET GÉRONTOLOGIE (SMLGG)

Critères gériatriques: la notion de fragilité

Une conférence remarquable par un conférencier hors-catégorie. C'est sans superlatifs inutiles ce que chacun pouvait ressentir après la présentation du Dr Philippe Chassagne (CHU de Rouen), invité par la Société Médicale Luxembourgeoise de Gériatrie et Gériatologie (SMLGG) en juin dernier, pour illustrer le concept de fragilité, de la heart team à l'oncogériatrie.

Les bioprothèses valvulaires aortiques, implantées par voie artérielle transmutante ou par voie transapicale, sont un domaine éminemment multidisciplinaire, faisant intervenir un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien et un anesthésiste-réanimateur.

«En revanche, l'obtention de l'avis d'un gériatre n'est que fortement

recommandée», note d'emblée avec ironie le Dr Chassagne. Et pourtant...

Une même maladie, traitée par la même équipe

Deux évolutions radicalement différentes, sans que l'âge ne constitue un facteur prédictif utilisable, ni d'ailleurs les seuls paramètres cardiologiques, les

comorbidités ou la technique chirurgicale adoptée... Pour le Dr Chassagne, de tels exemples amènent à rappeler l'importance d'une évaluation gériatrique répondant à une check-list bien définie (voir tableau).

Quelle définition du sujet âgé?

«Plus de 75 ans... polypathologies (multimorbidité)... polymédication(?)... risque de perte fonctionnelle... dépendance... syndromes gériatriques... prise en charge médico-psychosociale... Voici ce que les professionnels évoquent pour définir les caractéristiques d'un sujet âgé. Ce n'est qu'en fin de liste que l'on évoque la fragilité, alors que c'est elle qui définit le mieux l'âge biologique», note l'orateur.

Concept né en 1984, la fragilité peut se définir comme un épuisement des réserves médico-psycho-sociales avec

EVALUATION GÉRIATRIQUE

- Personne de confiance
- Tissu social (aides ménagères...)
- IRC stade IV
- Vitesse de marche
- Cognition (MMSE)
- Dépendance (ADL)
- Nutrition (IMC, albumine)
- Autonomie (IADL)
- Thymie

incapacité à répondre à un stress. Elle concerne 20% des sujets au-delà de 80 ans mais, insiste le Dr Chassagne, elle n'est pas synonyme ni superposable aux notions de comorbidité ou de dépendance. En revanche, elle implique un haut risque de dépendance, d'institutionnalisation, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et de décès.

A la recherche d'un consensus

Si la fragilité n'est pas suffisamment entrée en pratique clinique, c'est aussi car on la retrouve définie, dans la littérature, par deux modèles, autour desquels il ne se dégage à ce jour aucune définition consensuelle:

1. le phénotype de fragilité physique: cohorte Cardiovascular Health Study (CHS, Fried);



2. la fragilité multi-domaine (modèle cumulatif): (Rockwood Frailty index), cohorte Canadian Study of Health and Ageing, 92 variables...

Le phénotype de fragilité se définit par la présence de 3 critères, sur les 5 suivants:

- perte de poids involontaire;
- diminution de la vitesse de marche;
- diminution de la force musculaire;
- diminution de l'activité physique;
- sensation de faiblesse générale.

Dans l'arsenal du clinicien, à côté du stéthoscope et du tensiomètre, le Dr Chassagne préconise l'utilisation d'un dynamomètre afin de mesurer la force de contraction isométrique (grip-test).

C'est un outil clinique, moins «technique», mais validé, qui présente toutefois une carence majeure: il n'explore

pas la cognition, ni le tissu social, combien importants pourtant dans la réalité de terrain.

Conséquences de la fragilité

A la lueur de nombreuses études, le Dr Chassagne a pu montrer que la fragilité est corrélée à une série de conséquences négatives et... prévisibles:

- allongement des séjours hospitaliers;
- augmentation du risque d'admission en institution;
- augmentation drastique de la mortalité;
- risque significatif de dépendance...

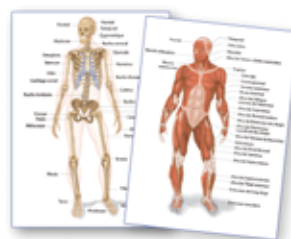
Ainsi, dans la chirurgie de placement d'un stent valvulaire percutané implantable (TAVI), tous paramètres étant égaux par ailleurs, la fragilité - et non la comorbidité - est associée à un risque de décès 3,51 fois plus élevé. ■

Planches anatomiques

Inflammation - Cardiologie - Uro/Gynécologie - Santé mentale

Pfizer for
PROFESSIONALS

www.pfizerpro.lu



ISO153 - February 2015

Un indicateur fiable et simple

S'il est un paramètre d'or pour évaluer la fragilité, c'est la vitesse de marche, un indicateur prédictif de mortalité et d'événements cardiaques majeurs en chirurgie cardiaque.

Ainsi, si l'on analyse la relation entre la vitesse de marche (pré-opératoire) et le risque de dé-

cès et d'événements cardiovasculaires majeurs, on constate qu'une vitesse ralentie multiplie par 3 à 4

le risque de complications post-opératoires. ■

Mesurer la vitesse de marche:

- sur une distance de 5 m
- en faisant la moyenne de 3 essais avec un repos de 15 secondes
- avec une valeur de cut-off fixée à 6 secondes (0,83 m/s)



ou rechute) métastatique dans 44 % des cas ont bénéficié d'une évaluation gériatrique. Et dans un quart des cas, l'évaluation gériatrique a conduit à modifier la décision thérapeutique (en l'occurrence une chimiothérapie dans 80 % des cas).

C'est ce qui fait, souligne le Dr Chassagne, «l'intérêt d'une évaluation gériatrique avant l'instauration d'un plan de chimiothérapie, qui souvent conduit à réévaluer le schéma prévu. Les limites de cette évaluation gériatrique sont le temps disponible, et la disponibilité des équipes de gériatrie, le financement des actes, sans oublier... la motivation et la conviction des oncologues». ■

Dr Eric Mertens,
d'après la présentation du
Dr Philippe Chassagne,
à l'invitation de la Société Médicale
Luxembourgeoise de Gériatrie
et Gériatrie,
avec le support des laboratoires
Merz et de la firme HANFF

Population oncologique

On sait que la fragilité est définie comme une diminution de la résistance au stress. Or, la chimiothérapie constitue un stress majeur pour l'organisme. C'est ce qui amène à s'interroger sur le lien entre fragilité et tolérance à la chimiothérapie.

Comme on peut s'y attendre, la présence d'au moins deux marqueurs de fragilité est associée à un impact majeur sur la survie, avec un risque de décès près de décuplé. Et parmi les paramètres cliniques disponibles, la force de contraction isométrique constitue un facteur majeur de risque (unique) de toxicité de la chimiothérapie.

Interpellant: dans une cohorte multicentrique où exercent des gériatres et des oncologues en interprofessionnalité, 70 % (après screening) des malades âgés avec un cancer (nouveau

Une force de contraction isométrique diminuée constitue un facteur de risque majeur de toxicité de la chimiothérapie.

OUTIL ABCDEF

Identifier la valence gériatrique d'un senior

Pour une évaluation gériatrique standardisée, l'outil ABCDEF (pour Autonomie BMI Comorbidité Drugs Equilibre Fonctions), élaboré par le Philippe Chassagne et Thierry Pesque (CHG Dieppe) est téléchargeable sur le site de la Société Gériatologique de Normandie.

www.geronto-normandie.org

Prévention de l'AVC/embolie systémique
chez les patients atteints de FA non valvulaire

SUPÉRIORITÉ

démontrée sur le critère
de l'**AVC/
EMBOLIE
SYSTÉMIQUE**
vs. warfarine²

SUPÉRIORITÉ

démontrée sur
le critère des
**SAIGNEMENTS
MAJEURS**
vs. warfarine²

www.eliquis.be

ELIQUIS® LE CHAÎNON MANQUANT

Choisissez **ELIQUIS®**, le **seul** inhibiteur de facteur
Xa ayant démontré une réduction supérieure du
risque d'AVC/embolie systémique **ET** significativement
moins de saignements majeurs vs. warfarine²

Eliquis®
apixaban

ELIQUIS® (apixaban): un inhibiteur oral direct du facteur Xa, indiqué dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); âge ≥ 75 ans; hypertension artérielle; diabète; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).¹

Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également fournir à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.

▼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 : Eliquis 5 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 5,0 mg d'apixaban. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** • Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II) • Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4, pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instables). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV) : La posologie recommandée d'Eliquis est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg. Diminution de dose : La dose recommandée d'Eliquis est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (tEDEV) : La dose recommandée d'Eliquis pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'Eliquis pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par Eliquis 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans ci après : -Traitement de la TVP ou de l'EP : Schéma d'administration 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne : 20 mg) suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 10 mg) - Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP : Schéma d'administration 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec deux prises quotidiennes. Relais de traitement : Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément. Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis : Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Eliquis peut débuter dès que l'INR (international normalized ratio) est $\leq 2,0$. Relais d'Eliquis par un AVK : Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. Poursuivre la co-administration d'Eliquis et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Patients présentant une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent : - pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tEDEV), apixaban devra être utilisé avec précaution - pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. Les patients présentant une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. En l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et chez les patients dialysés, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. Patients présentant une insuffisance hépatique : Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT $> 2 \times$ LNS) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée. Poids corporel : -tEDEV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire -FANV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Sexe : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Sujets âgés : -tEDEV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire -FANV : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Cardioversion (FANV) : Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie orale. Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Saignement évolutif cliniquement significatif • Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. • Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales majeures -Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables : Résumé du profil de tolérance :** La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 4 études cliniques de Phase III incluant plus de 15 000 patients : plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'EDEV (tEDEV), pour une exposition moyenne totale de 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome. Dans les études chez les patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6 % dans l'étude apixaban vs aspirine. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence de saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris un saignement du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an. Dans les études tEDEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs enoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo. Liste des effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour la FANV (Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque) et les tEDEV (Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP) respectivement : Affections du système immunitaire : • Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie : -FANV, Peu fréquent. Affections du système nerveux : • Hémorragie cérébrale : -FANV, Peu fréquent ; -tEDEV, Rare. Affections oculaires : • Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale) : -FANV, Fréquent ; tEDEV, Peu fréquent. Affections vasculaires : • Hémorragie, hématome : -FANV, Fréquent ; tEDEV, Fréquent • Hémorragie intra-abdominale : -FANV, Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : • Épistaxis : -FANV, Fréquent ; tEDEV, Fréquent • Hémoptysie : -FANV, Peu fréquent ; tEDEV, Peu fréquent • Hémorragie du tractus respiratoire : -FANV, Rare ; -tEDEV, Rare. Affections gastro-intestinales : • Hémorragie gastro-intestinale : -FANV, Fréquent ; tEDEV, Fréquent • Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale : -FANV, Peu fréquent • Hématochézie : -FANV, Peu fréquent ; tEDEV, Peu fréquent • Hémorragie rectale, hémorragie gingivale : -FANV, Fréquent ; tEDEV, Fréquent • Hémorragie rétro-péritonéale : -FANV, Rare. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : • Eruption cutanée : -FANV, Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : • Hématurie : -FANV, Fréquent ; tEDEV, Fréquent. Affections des organes de reproduction et du sein : • Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale : -FANV, Peu fréquent ; tEDEV, Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : • Hémorragie au site d'administration : -FANV, Peu fréquent. Investigations : • Sang occulte positif : -FANV, Peu fréquent ; tEDEV, Peu fréquent. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : • Contusion : -FANV, Fréquent ; tEDEV, Fréquent • Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision : -FANV, Peu fréquent ; tEDEV, Peu fréquent. L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement. 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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EELG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex ; UB8 1DH ; Royaume-Uni. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/11/691/006-12, EU/1/11/691/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 18 Mai 2011. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Juillet 2014. **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>

FA = fibrillation auriculaire

Références : 1. ELIQUIS®(apixaban), Résumé des Caractéristiques du Produit. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

Date de préparation : avril 2015 **Code matériel :** 432BE15PRO4405/150448

Eliquis®
apixaban



Bristol-Myers Squibb



Dr Laurent Le Saint
Psychiatre gériatrique



L'expert du mois

La psychiatrie gériatrique

Un peu d'histoire: la psychiatrie gériatrique est une des branches les plus jeunes de la psychiatrie. Elle a développé, dès la fin des années 1950, un corpus de savoirs, de pratiques et d'organisations institutionnelles qui lui sont propres.

Dr Laurent Le Saint

La World Psychiatric Association (WPA) a créé une section de psychiatrie de la personne âgée à la fin des années **1970** et l'International Psycho-Geriatric Association (IPA) est née en **1981**. L'association Européenne de Psychiatrie Gériatrique (EAGP) est reconnue officiellement en **1987**. L'association américaine de Psychiatrie gériatrique est apparue en **1978** et la Société de Psychogériatrie de Langue Française (SPLF) organise des colloques spécifiques sur la psychiatrie de la personne âgée depuis **1984**.

Depuis **1996**, la section de psychiatrie de la personne âgée de l'Association Mondiale de Psychiatrie (*Section of Old Age psychiatry, World Psychiatric Association – WPA*), en coopération avec la division de santé mentale de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), a proposé plusieurs textes de référence définissant la psychiatrie de la personne âgée, décrivant les principes généraux d'organisations du soin en psychiatrie de la personne âgée.

Par la suite, d'autres écrits sont venus compléter ces textes initiaux fondateurs de la discipline dont les thèmes principaux sont l'enseignement, la lutte contre la stigmatisation ainsi que les enjeux éthiques concernant la prise en charge des personnes âgées atteintes de troubles mentaux.

Sous-spécialité à part entière

Reconnue depuis quelques décennies comme spécialité à part entière en Suisse, Grande-Bretagne et Irlande, la psychiatrie de la personne âgée est en plein développement actuellement dans d'autres pays européens et ainsi en phase d'être bien individualisée et reconnue.

Il est apparu une modification des perspectives depuis environ deux décennies en psychiatrie gériatrique:

- études épidémiologiques en psychiatrie de la personne âgée,
- recherches cliniques (suicide, dépression,...),
- recherches thérapeutiques (neurobiologiques, médicamenteuses, et psychothérapeutiques),
- notion de temporalité,
- apport des neurosciences affectives,
- études par imagerie fonctionnelle, études du métabolisme cérébral...



Distinction de deux sous-populations en psychiatrie gériatrique

Avec l'accroissement grandissant du vieillissement démographique dans les sociétés industrialisées (en 2050, 25% de la population européenne sera âgée de plus de 65 ans), on distingue dès à présent deux sous-populations en psychiatrie gériatrique (voie encadré).

Les diverses pathologies rencontrées en psychiatrie gériatrique

- dépression (pathologie mentale la plus fréquente chez l'âge),
- troubles anxieux: phobies spécifiques, trouble panique, trouble anxieux généralisé et trouble somatoforme,
- crise suicidaire et suicide de la personne âgée (une des principales causes de décès avec le cancer et les maladies cardiovasculaires),
- troubles bipolaires,
- psychoses et troubles dissociatifs, troubles de la personnalité,
- addictions (alcool, médicaments...),
- troubles du sommeil,
- troubles cognitifs et affect dépressif,
- troubles psychiques des diverses démences (maladie Alzheimer, démence fronto-temporale, démence associée au Parkinson...),
- délirium,
- atteintes cérébrovasculaires et leur impact cognitif...

Interventions du psychiatre qualifié en psychiatrie gériatrique

Le psychiatre analyse et a une lecture systémique des situations. Il effectue un travail de réseau avec le patient, les proches, les services sociaux, le médecin traitant et les structures de soins ambulatoires (Hôpitaux de jour, SPAD...).

Aux urgences, il est de plus en plus sollicité à répondre à une demande d'intervention psychiatrique spécifique de courte durée avec orientation finale au sein du dispositif de soins hospitaliers et extra-hospitaliers.

En particulier, pour les générations nées après la seconde guerre mondiale, on comprend dès lors que la pression commence à devenir perceptible et nécessite la présence de professionnels formés de façon spécifique aux enjeux de la psychiatrie âgée.

L'enseignement de la psychiatrie gériatrique

L'enseignement spécifique couvre une série de connaissances à acquérir pour le futur spécialiste, dont:

- les bases biologiques du vieillissement normal et pathologique,
- l'épidémiologie et la clinique des troubles psychiatriques chez le sujet âgé,
- les particularités nosographiques de la psychiatrie gériatrique,
- la connaissance en médecine psychosomatique liée au grand âge,
- la psychologie médicale et la psychiatrie gériatrique de liaison,
- la neuropsychologie et les aspects psychiatriques des démences,
- la psychopathologie et l'entretien sémiologique avec des personnes âgées atteintes de pathologies cérébrales organiques et maladies systémiques,
- les outils diagnostics complémentaires (psychométrie, neuro-imagerie...),
- la psychopharmacologie spécifique et pharmacothérapie de l'âge,
- la psychiatrie sociale et préventive du sujet âgé,

LES «JEUNES» ÂGÉS (65 à 75 ans)

Vulnérabilité accrue de la pathologie dépressive:

- adaptation à la réalité de la retraite,
- questionnement identitaire dans les périodes de transition,
- effritement du support affectif, augmentation des divorces,

Effet de cohorte:

- modification du profil psychologique des exigences liées à la date de naissance,
- pathologie du contrôle émotionnel,
- refuge dans la toxico-dépendance (alcool, médicaments, etc.).

Les «oldest old» (au-delà de 85 ans)

- soins psychiatriques conditionnés par le degré de dépendance,
- lien avec les pathologies démentielles résistantes au traitement,
- gestion des troubles psychiatriques associés au déclin cognitif.



- le travail de crise et de réhabilitation (référence aux outils conceptuels),
- le travail de réhabilitation cognitive (limites, indications) et socio-affective chez le patient souffrant d'un syndrome démentiel,
- l'activité ambulatoire incluant les principes d'intervention de crise,
- l'activité semi-ambulatoire (hôpital de jour) incluant les références théoriques au modèle de psychiatrie communautaire,
- les concepts théoriques fondamentaux des principales orientations en psychothérapie (psychanalyse, thérapie cognitivo-comportementale, thérapie systémique et psychothérapie interpersonnelle, etc...) axés spécifiquement sur le sujet âgé,
- la théorie et l'application des thérapies individuelles, de couples, familiales et groupales à l'âge avancé,
- les aspects légaux et éthiques en psychiatrie gériatrique...

Cet enseignement est dispensé de manière hétérogène dans divers pays de la zone européenne, dont:

- en France et Belgique: formation continue de type Diplôme Universitaire (Besançon, Charleroi, Clermont-Ferrand, Dijon, Lyon I, Nantes, Paris, Tours,...) introdui-

sant les thématiques générales de la psychogériatrie, sans approfondissement réelle de la psychothérapie chez l'agé (Diplômes non qualifiants, d'une durée de 1 an généralement).

- en Suisse: Master de psychiatrie et psychothérapie de la personne âgée (Diplôme qualifiant d'une durée de 3 années, après obtention du diplôme de Psychiatrie et Psychothérapie adulte / Universités de Bâle, Berne, Genève, Lausanne et Zurich).

Conclusion

La psychiatrie gériatrique est une discipline en devenir. L'accès aux soins psychothérapeutiques se modifie rapidement avec l'arrivée de «jeunes âgés» ayant une vision moins stigmatisante mais aussi plus démystifiée de cette approche.

Un accroissement des demandes d'aide va s'étendre progressivement au fur et à mesure du vieillissement générationnel.

Enfin, l'effet de cohorte aura dans l'avenir un impact majeur sur le profil psychopathologique des personnes âgées. ■

INTERVIEW

L'enjeu: une prise en charge adaptée

Comme on peut le voir à la lecture de la synthèse du Dr L. Le Saint, la psychiatrie gériatrique répond à un besoin croissant dans nos sociétés vieillissantes. Elle cultive pourtant un paradoxe: méconnue, elle est sous-utilisée... mais dans le même temps il est urgent de susciter des vocations.

Semper: La psychiatrie gériatrique est aujourd'hui bien implantée à Luxembourg, grâce à vous notamment, entre autres via vos interventions au CHL/Eich. Dans le domaine de la psychothérapie, toutefois, le Luxembourg semble encore en retrait par rapport à d'autres pays...

Dr L. Le Saint: Tout à fait. Par rapport à la Suisse, notamment, où j'ai eu l'occasion de travailler quelques années, nous avons encore une demande limitée en psychothérapie pour la tranche d'âge des 65-75 ans. Alors qu'il s'agit d'un âge auquel, comme nous l'avons vu, les troubles émotionnels et affectifs sont fréquents.

Quelles sont les pathologies les plus courantes en psychiatrie gériatrique ambulatoire?

Dr L. Le Saint: La première pathologie psychiatrique du patient âgé est la dépression constituée, avec des profils sémiologiques particuliers, notamment des plaintes somatiques prédominantes (65 %), à type de douleurs qui masquent volontiers le diagnostic pour le médecin traitant, avec généralement déni des sentiments de dépression et absence de tristesse. D'autres formes possibles de dépression sont rencontrées: hypochondriaque, délirante, hostile, anxieuse, et cognitive.

La dépression caractérisée non traitée favorise le risque suicidaire, l'aggravation des maladies somatiques préexistantes, voire une décompensation organique.

Le deuxième grand groupe de pathologies psychiatriques intéressant la personne âgée est constitué par les troubles anxieux: trouble anxieux généralisé (TAG), troubles anxieux phobiques, troubles somatoformes. Par exemple, des patients âgés suite à une chute traumatique (syndrome de la tortue), peuvent développer ultérieurement, en absence de prise en charge, une phobie de la chute avec risque d'évolution rapide vers une perte de mobilité et d'autonomie.



Comment le patient accepte-t-il ce recours à la psychiatrie?

Dr L. Le Saint: Ce fut effectivement dans le passé une difficulté, mais actuellement la perception de la psychiatrie a grandement évolué dans le grand public grâce à la vulgarisation médiatique (émissions TV, sites webs, magazines traitant de sujets psy).

On peut même affirmer que pour la génération d'après la seconde guerre mondiale, le recours à l'aide psychothérapeutique est entré dans les mœurs, au point que bon nombre de patients jeunes âgés (65-75) sont actuellement demandeurs de soins.

Nos confrères généralistes ou spécialistes ne doivent donc pas hésiter à proposer l'avis d'un psychiatre spécialisé à leurs patients âgés.

Cela peut également prendre tout son sens dans le cadre de l'évaluation d'un début de démence, afin de bien différencier un trouble thymique ou affectif d'une atteinte neurologique proprement dite. Les centres de mémoire de référence comportent d'ailleurs une association tripartite de professionnels constituée de gériatres, neurologues, et psychiatres de la personne âgée.

Si vous aviez une baguette magique, que souhaiteriez-vous changer dans la situation de votre surspécialité au Luxembourg ?

Dr L. Le Saint: Ce qui prendrait son sens, ce serait de disposer d'une petite unité d'hospitalisation de psychiatrie gériatrique. Cela éviterait de mélanger les patients âgés avec ceux de la psychiatrie adulte, expérience parfois vécue sur un mode traumatisant.

Le service idéal serait ainsi une sous-unité dédiée aux soins des patients âgés présentant des troubles psychiatriques chroniques ou inauguraux, permettant ainsi une prise en charge spécifique à un rythme beaucoup plus adapté. ■

Dr E. Mertens,
d'après un entretien avec le Dr Laurent Le Saint



Un traitement adapté à chaque patient anxieux*

• L'ACTION RAPIDE

Cmax 1 à 2 h après la prise
COMPRIMÉS SÉCABLES

Xanax[®]

0,25 mg

0,50 mg

1 mg

2 mg

• LA FACILITÉ D'EMPLOI

• L'ACTION CONSTANTE
Cmax 5 à 11 h après la prise

Xanax[®] RETARD

0,50 mg

1 mg

2 mg

• TRAITEMENT INDIVIDUEL

• FACILITE LA REDUCTION
PROGRESSIVE DE LA DOSE

Xanax[®] GOUTTES

20 ml



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

* Notice

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : XANAX 0,25 mg comprimés, XANAX 0,5 mg comprimés, XANAX 1 mg comprimés, XANAX 2 mg comprimés, XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée, XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée, XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg comprimés. Les comprimés de XANAX contiennent respectivement 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg d'alprazolam comme principe actif. XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg comprimés à libération prolongée. Les comprimés de XANAX Retard contiennent respectivement 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg d'alprazolam comme principe actif. XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes. Les gouttes de XANAX contiennent 0,75 mg/ml d'alprazolam comme principe actif. Excipients à effet notoire: Chaque comprimé de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg contient 96 mg de lactose. Chaque comprimé de 2 mg contient 192 mg de lactose. Chaque comprimé à libération prolongée contient 221,7 mg de lactose. Chaque ml de solution buvable en gouttes contient 128,65 mg d'éthanol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés : XANAX 0,25 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, blancs. XANAX 0,5 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, roses. XANAX 1 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, de couleur lavande. XANAX 2 mg comprimés sécables, oblongs, blancs. Comprimés à libération prolongée XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, bleus. XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, blancs. XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, blancs. XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée, triangulaires, blancs. Solution buvable en gouttes. XANAX 0,75 mg/ml solution incolore. **4.1 Indications thérapeutiques** XANAX est indiqué pour le traitement symptomatique des affections suivantes: anxiété et trouble panique avec ou sans agoraphobie. XANAX n'est indiqué que si les symptômes sont sévères, invalidants ou responsables d'une souffrance extrême. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie: XANAX comprimés sécables : La dose optimale doit être déterminée de manière individuelle en fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse du patient. En cas d'effets indésirables sévères avec la posologie initiale, la dose doit être réduite. Dans les rares cas où une posologie plus élevée est nécessaire, celle-ci doit être adaptée progressivement, en commençant par une dose vespérale plus élevée, afin d'éviter les effets indésirables. En général, les patients qui n'ont pas encore pris de médicaments psychotropes requièrent des doses plus faibles que ceux qui ont déjà été traités par tranquillisants, antidépresseurs ou hypnotiques, ou que les alcooliques chroniques. Pour éviter une ataxie et une sédation excessive, il est conseillé d'utiliser la plus faible dose efficace. C'est surtout important chez les patients âgés et/ou affaiblis. XANAX Retard comprimés à libération prolongée : si les comprimés à libération prolongée d'alprazolam doivent être administrés une fois par jour, il est préférable de prendre la dose le matin. XANAX Solution buvable en gouttes : les recommandations de dosages sont identiques à celles des comprimés. La concentration de la solution buvable en gouttes est de 0,75 mg/ml. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'alprazolam chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies ; pour cette raison, l'utilisation de l'alprazolam n'est pas recommandée. **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ANXIÉTÉ** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : varie entre 0,25 mg et 0,5 mg trois fois par jour. Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, administrée en plusieurs prises. XANAX Retard comprimés à libération prolongée. Dose initiale habituelle : 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises. Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, répartie sur 1 ou 2 prises. **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DU TROUBLE PANIQUE :** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher. Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. La dose peut être augmentée au maximum de 1 mg tous les trois à quatre jours. Des doses supplémentaires peuvent être ajoutées pour atteindre 3 ou 4 administrations par jour. XANAX Retard comprimés à libération prolongée. Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher. Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. La dose doit être répartie sur 1 à 2 administrations par jour. La dose peut être augmentée au maximum de 1 mg tous les trois à quatre jours. Dans les études cliniques, la posologie moyenne a été de 6 + 2 mg. Dans des cas exceptionnels, une dose maximale de 10 mg/jour s'est avérée nécessaire chez quelques patients. **TRAITEMENT DES PATIENTS GERIATRIQUES OU AFFAIBLIS :** XANAX comprimés et gouttes. Dose initiale habituelle : 0,25 mg deux à trois fois par jour. Posologie habituelle : Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement en fonction de la tolérance. XANAX Retard comprimés à libération prolongée. Dose initiale habituelle : 0,5 mg à 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises. Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. La dose peut être augmentée progressivement en fonction de la tolérance. La dose initiale doit être réduite s'il se produit des effets indésirables. **ARRET DU TRAITEMENT** Etant donné qu'il s'agit d'un traitement symptomatique, les symptômes initiaux peuvent à nouveau réapparaître après l'arrêt du traitement. La dose doit être réduite de manière progressive. Il est recommandé de réduire la dose journalière de XANAX de 0,5 mg au maximum tous les trois jours. Chez certains patients, il peut même s'avérer nécessaire de diminuer la dose encore plus lentement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Le traitement doit être le plus court possible. Le patient doit être régulièrement réévalué et la nécessité d'un traitement prolongé doit être évaluée, surtout lorsque les symptômes du patient sont plus légers et pourraient ne plus nécessiter de traitement médicamenteux. La durée moyenne du traitement ne peut dépasser 8 à 12 semaines, y compris le processus de réduction progressive de la dose. Dans certains cas, un allongement de la période de traitement peut être nécessaire ; cela ne peut cependant se faire qu'après une réévaluation du patient par un médecin spécialiste. **Mode d'administration. DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX GOUTTES** 10 gouttes correspondent à 0,25 mg d'alprazolam ; 20 gouttes, à 0,5 mg. **DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX RETARD COMPRIMÉS :** Les comprimés de XANAX Retard libèrent de l'alprazolam de manière retardée. On ne peut pas mâcher ni écraser les comprimés ; ils doivent être avalés entiers. **DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX 2 MG COMPRIMÉS :** Le comprimé peut être divisé en deux et si nécessaire en quatre morceaux. Pour cela, poser le comprimé sur une surface dure, la face évidée tournée vers le bas, et appuyer fortement avec le pouce. Vous obtenez maintenant deux morceaux contenant chacun 0,5 mg. De cette manière, vous obtenez les morceaux suivants des comprimés de XANAX : Vous pouvez conserver ces morceaux dans le bouchon du flacon en verre, spécialement conçu à cet effet. **4.3 Contre-indications** XANAX est contre-indiqué en cas de myasthénie grave. Et hypersensibilité à l'alprazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Insuffisance respiratoire sévère, syndrome des apnées du sommeil, insuffisance hépatique sévère, enfants de moins de 6 ans. **4.4 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus gênants de XANAX sont basés sur une extension de l'activité pharmacologique de l'alprazolam. La survenue ou non de certains effets indésirables dépend totalement de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée. Les effets indésirables possibles s'observent généralement en début de traitement et disparaissent habituellement avec la poursuite de l'administration du médicament ou lors de la réduction de la dose. Les effets indésirables rapportés dans plus d'un cas isolé sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000), très rare (< 1/10000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables associés au traitement par l'alprazolam chez les patients participant à des études cliniques contrôlées et rapportés lors de l'expérience post-commercialisation étaient les suivants. **Affections endocriniennes :** Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Hyperprolactinémie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : Diminution de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Très fréquent (≥ 1/10) : Dépression. Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : état confusionnel, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido. Peu fréquent (≥ 1/1000 < 1/100) : Manie, hallucinations, colère, agitation. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : dysphorie, vertiges, maux de tête. Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : Troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements. **Affections du système nerveux :** Très fréquent (≥ 1/10) : sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête. Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : Troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements. **Affections du système nerveux :** Très fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : Amnésie. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : déséquilibre du système nerveux autonome, dystonie. **Affections oculaires :** Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : vision trouble. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent (≥ 1/100) : constipation, sécheresse de la bouche. Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : nausées. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : troubles gastro-intestinaux. **Affections hépatobiliaires :** Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : hépatite, anomalies de la fonction hépatique, jaunisse. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : Dermatite. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Eczème de Quincke, réaction de photosensibilité. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent (≥ 1/1000 < 1/100) : faiblesse musculaire. **Affections du rein et des voies urinaires :** Peu fréquent (≥ 1/1000 < 1/100) : incontinence. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : troubles sexuels. Peu fréquent (≥ 1/1000 < 1/100) : irrégularité des menstruations. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent (≥ 1/10) : fatigue, irritabilité. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : céphalée périphérique. **Investigations :** Fréquent (≥ 1/100 < 1/10) : diminution du poids, augmentation du poids. Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : augmentation de la pression intraculaire. Les effets indésirables suivants ont également été rapportés. **Affections hépatobiliaires** Rare : cholestase. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : agranulocytose. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Rare : dépression respiratoire chez les patients atteints d'affections respiratoires chroniques spécifiques. **Affections du système immunitaire** Rare : réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques ou anaphylaxie). **Affections du rein et des voies urinaires** Rare : anomalies sporadiques de l'ovulation et gynécologie. **Affections gastro-intestinales** Rare : anorexie. Lors de traitement à doses élevées, comme c'est habituellement le cas pour les troubles paniques, on a observé les effets indésirables suivants plus souvent qu'avec un placebo : sédation, somnolence, fatigue, ataxie, troubles de la coordination, troubles de la parole. Les effets indésirables suivants ont été moins souvent observés : modifications de l'humeur, symptômes gastro-intestinaux, dermatite, troubles de la mémoire, dysfonction sexuelle, troubles cognitifs et confusion. **AUTRES EFFETS DUS A L'UTILISATION DE BENZODIAZEPINES :** réactions paradoxales telles qu'irritabilité, stimulation, colère, comportement agressif ou hostile, agitation accrue, nervosité, anxiété ou insomnie. Dans de nombreux rapports de cas spontanés d'effets indésirables comportementaux, les patients recevaient concomitamment d'autres médicaments du SNC et/ou étaient décrits comme ayant des antécédents d'affections psychiatriques. Les patients qui ont un trouble de personnalité borderline, des antécédents de comportements violents ou agressifs dans le passé, ou d'abus d'alcool ou de médicaments peuvent être à risque de présenter de tels effets. Des cas d'irritabilité, hostilité et pensées intrusives ont été rapportés lors de l'arrêt de traitement par l'alprazolam chez des patients souffrant de troubles de stress post-traumatiques. Dépendance psychique et physique. Symptômes de sevrage : Lorsqu'une dépendance physique s'est développée, un arrêt brutal du traitement peut s'accompagner de symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent aller de céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité à une déréalisation, une dépersonnalisation, une baisse de l'ouïe, une raideur et des picotements dans les extrémités, une hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, des hallucinations ou des crises épileptiques. Des phénomènes de rebond tels qu'insomnie et anxiété peuvent se produire à l'arrêt du traitement. Des modifications de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'agitation peuvent également y être associés. On a fait état d'une consommation abusive de benzodiazépines. Ce sont surtout les symptômes sévères qu'on observe davantage chez les patients qui ont subi un traitement prolongé à doses élevées. Ces symptômes de sevrage ont également été observés lors d'une réduction rapide de la dose ou d'un arrêt brutal du traitement. Il est des fois indiqué de réduire lentement la dose lors de l'arrêt du traitement. Il est conseillé de ne pas réduire la dose journalière des comprimés de XANAX plus vite que 0,5 mg tous les trois jours. Chez certains patients, une réduction de la dose encore plus lente est indiquée (voir également rubrique 4.2). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles 8. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** XANAX 0,25 mg comprimés: BE120994, XANAX 0,5 mg comprimés: BE120933, XANAX 1 mg comprimés: BE135046, XANAX 2 mg comprimés: BE147576, XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée: BE173223, XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée: BE173232, XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée: BE173241, XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée: BE173257, XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes: BE187311. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2014 Sur prescription médicale.

A l'ombre du tourisme de masse

La Slovénie, ça ressemble un peu à l'Italie – un pays voisin. Un peu à l'Autriche aussi – son autre voisin. Sans pour autant manquer de caractère, loin s'en faut ! Dominée au nord-ouest par les Alpes et baignée au sud-ouest par la mer Adriatique, cette terre de contrastes, nourrie de langue slave et de culture germanique, nous a agréablement surprise et, autant le dire franco, ravie ! Une destination coup de cœur pour un trip culturel, nature, sportif et gourmand à la fois, loin, très loin, de la foule estivale.

Evvy Werber

Atterrissage en douceur à Ljubljana. Et premier constat: la Slovénie, c'est très propre et paisible – ce qui n'est pas pour nous déplaire ! On arpente la capitale à pied, à la découverte d'une architecture influencée par Vienne et son style Sécession. Sur les façades des maisons de la place Preseren et alentours, des courbes et motifs floraux nous rappellent à quel point ce courant de l'Art nouveau est stylisé. On tombe sous le charme de cette ville d'eau célèbre pour ses ponts pittoresques, dont le fameux pont aux dragons. On les découvre côté rivière (la Ljubljanica – pourquoi faire compli-



Logement à la ferme Senk's Homestead à Jezersko, un havre de paix.

qué...) à bord d'un bateau mouche. Les berges super animées confèrent à cette métropole de quelque 280.000 habitants un air résolument méridional. Ici, il fait bon faire ses courses au Marché central, superbe création de l'architecte Jože Plečnik. Et pour cause, les Ljubljanaïs y trouvent un très grand choix de produits maraîchers locaux. Quant à nous, après un lunch réconfortant au TaBar, bar arty à tapas, nous prenons la route vers le nord, direction Jezersko, un village de carte postale dominé par les montagnes alpines, à la frontière avec l'Autriche.

Retour à l'essentiel

La ferme qui nous accueille est rustique et chaleureuse à souhait, sans fausse note aucune. Construite en 1669 et rénovée en 2013, elle abrite des chevaux, des cochons, des moutons, mais aussi des poules, des canards, des chats, et un gros toutou affectueux qui tous déambulent à leur guise – c'est la campagne, la vraie, une école de vie au grand air. Le site accueille d'ailleurs un camping et invite les enfants qui le désirent à dormir dans le grenier à foin, pour trois fois rien. D'emblée, le patron nous met au parfum: ce soir, on mangera comme à la maison, viande de la ferme grillée



Jezersko, un village de carte postale, à la frontière avec l'Autriche.

escortée de Žganci (une semoule de sarrasin cuite en petites mottes) et légumes du potager – c'est que tous les Slovènes en possèdent un ! Bref, du *homemade*, typique de leur mode de vie. Notre guide botanique, Matej, nous apprendra même à bien choisir nos plantes et fleurs à manger, dont de savoureuses racines de salsifis sauvage. Et avant d'affronter la montagne, nous nous arrêterons à l'hôtel Stara Posta, pour une revigorante dégustation de schnaps aux plantes, au citron, aux baies, aux herbes,



Incontournables: les žlikrofi, petits raviolis farcis.

aux graines d'anis, etc. Autant de liqueurs maison, évidemment !

Ca grimpe !

Notre guide Grega Silc nous rassure, l'ascension de la montagne pour arriver au refuge Češka koca, à 1.542 m, dans les Alpes kamniques, durera moins de deux heures, avec quelques passages de via ferrata de difficulté moyenne. C'est le point de départ pour attaquer le Grintovec, un sommet slovène culminant à 2.558 m... Pour nous remettre de nos émotions, une halte pique-nique s'impose à la ferme pour une dégustation de fromage et de saucisson. Nous reprendrons ensuite la route pour Idrija, un village de mineurs.



Ljubljana, sous le charme d'une capitale à taille humaine.

Ecrire l'Histoire

Elle est classée depuis 2012 au patrimoine mondial de l'Unesco au titre de ses anciennes mines de mercure: Idrija, ville désormais discrète a pourtant connu un rayonnement national et international, pendant 500 ans. Depuis les années 80, les mines ont vocation exclusivement touristique: on y découvre des mannequins représentant le travail exigeant et terrifiant des mineurs. Esclaves de la mine et fiers à la fois d'avoir vécu pour elle: c'est ce qu'on ressent en visitant le musée d'Idrija au château Gewerkenegg, dévolu au patrimoine minier et... à la dentelle. Il est vrai que par le passé, les femmes et filles de la ville arrondissaient les modestes budgets familiaux en créant de la dentelle aux fuseaux. Des dentelles qui ont traversé l'Atlantique – une école de dentellerie établie à Idrija fonctionne d'ailleurs toujours. Ne quittons pas Idrija avant de visiter un manoir lui aussi... historique ! Construit en 1377 et labellisé Relais & Châteaux, le manoir Kendov Dvorec ***** est une invitation au voyage dans le temps: mobilier ancien du 19^e, déco délicieusement surannée, tables nappées de dentelle, repas et vins de fête – quelle belle adresse !

Cherry, Oh Cherry !

Nous voilà à Brda, commune frontalière de l'Italie composée de 45 hameaux,

OÙ LOGER ?

- **à la ferme à Senk's Homestead à Jezersko**, au nord de Ljubljana. Une adresse vraie où le temps suspend son vol, www.senkovadomacija.si
- **en Relais & Châteaux** au Kendov Dvorec à Spodnja Idrija. Coup de cœur pour cette demeure slovène typique au charme délicieusement suranné. www.kendov-dvorec.com
- **dans un domaine viticole à Dobrovo/Brda**: les Scurek, une référence. Stojan, le père, exploite 20 hectares avec ses cinq fils, produit environ 80.000 flacons, et propose quelques chambres d'hôtes, avec vue sur les vignes et l'Italie. www.scurek.com

QUE FAIRE, QUE VOIR ?

- **Tour botanique avec guide**: www.atejtonejec.com/?lang=en
- **Escalade montagne jusqu'au chalet Češka koca**: www.slovenia.info/?pohodnistvo=2027
- **Guide montagne & VTT**: www.hikeandbike.si
- **Mines d'Idrija**: www.visit-idrija.si/en/object/613/anthony-s-shaft

ADRESSES GOURMANDES

- **TaBar à Ljubljana**, bar à tapas arty & bons flacons, www.tabar.si
- **Dégustation de schnaps maison à Jezersko**: www.kamp-jezersko.si
- **Gostilna-Mlinar à Idrija**, pour déguster un plat national slovène, les fameux žlikrofi, de petits raviolis farcis de pommes de terre, saindoux, oignons et épices. www.slovenia.info/en/Inns/Gostilna-Mlinar.htm?gostilne=3953&lng=2
- **Tourist Farm Klinec à Medana/Brda**, notre coup de cœur: ambiance familiale chaleureuse et festive, vins bios, cuisine de grand-maman, resto braqué sur les vignes. Une adresse où il fait bon vivre, www.klinec.si
- **Breg à Brda**: un resto-ferme qui travaille les produits du terroir et propose notamment un 'menu cerise' pendant le Festival de la cerise en juin. www.turizembreg.com/en



Du schnaps homemade évidemment !



Stojan Scurek exploite 20 hectares de vigne avec ses cinq fils.

où l'on recense plus de 50 variétés différentes de cerises ! Pas étonnant qu'on lui fasse la fête en juin de chaque année, au gré de plusieurs sentiers de randonnée qui traversent ...les vignes. C'est que la région est également renommée pour ses vignerons. Goûtez au Rebula - cépage local qui donne un blanc fruité - de la maison Scurek (à Dobrovo, chef-lieu de la commune) ou encore aux vins bios d'une autre exploitation familiale, les Klinec (deux frères, l'un chef, l'autre viticulteur) à Medana/Brda. On terminera ce séjour ô combien festif, par la découverte de Smartno, tout petit village de 26 âmes, tranquille, tranquille... Juste de quoi nous donner envie de revenir en Slovénie pour les vacances. ■

Plus d'infos: www.slovenia.info

Adenuric[®]

(febuxostat)

Adenuric is a trademark of
Teijin Limited, Tokyo, Japan



Tentations au cœur du Luberon

*Un élégant 5 étoiles niché au cœur d'une exploitation vinicole de 36 hectares, vous en rêvez ? On l'a déniché pour vous, en Provence. Coquillade***** Village vient d'inaugurer un deuxième hameau de 35 chambres et suites, plus un SPA de 1.500 m². Cet établissement d'exception labélisé Relais & Châteaux s'impose en mode séduction et bénéficie d'une vue époustouflante sur le Luberon et le mont Ventoux. Une adresse de rêve pour les férus de grands espaces et les passionnés de bons flacons en AOP, aux noms joliment évocateurs des vents du sud: Maestrale, Tempesta ou encore Tramontane.*

Evy Werber



C'est l'histoire d'un investisseur-bâtitteur suisse, Andreas Rihs, grand passionné de vélo... et de vin. C'est qu'ici, à Gargas, à deux coups de pédales de Roussillon et Gordes, on cultive la vigne depuis le... 13^e siècle, carrément ! Sur ce lieu à vo-



cation essentiellement viticole donc, s'est greffé en 2007 un ambitieux projet hôtelier, géré par un couple originaire de Suisse également mais provençal d'adoption, Carmen et Werner R. Wunderli. Leur défi aura été de préserver le charme de l'endroit; le piège, d'en dénaturer l'âme. Dès notre arrivée au Village, l'on comprend que les maîtres des lieux ont réussi le pari haut la main. Un ado-

nable chemin bordé de cyprès - on se croirait en Toscane - nous conduit au sommet de la colline où se dresse un véritable hameau, deux en réalité, et depuis peu... C'est en effet en ce début 2015, qu'un nouveau village est venu grossir le premier, portant à 63 le nombre de chambres et suites. Sans taire six bastides d'exception - la plus ancienne remontant au XI^e siècle. Et quelle harmonie ! Férus d'architecture



LA COQUILLADE***** VILLAGE, C'EST AUSSI:

- trois espaces de restauration distincts dont une table gastronomique.
- un spa rutilant de 1.500 m², ouvert en juin dernier, mais payant même pour les résidents (20 euros). Ce qui fait la différence: un 'Private Spa', sorte de spa dans le spa, avec deux tables de massage, jacuzzi, sauna, hammam et jardin privés, ainsi que le Hair Spa de la Coquillade, avec une méthode de soin labellisée Furterer.
- deux grandes piscines extérieures chauffées.
- un showroom de 200 m² de vélos BMC «made in Switzerland». N'hésitez pas à y louer un VTT haut-de-gamme ou un e-bike pour sillonner les belles routes du Luberon.
- sept Spa Suites flanquées d'un hammam ou sauna.
- une Suite d'exception de 75 m² dotée de 800 m² de jardin aménagé avec piscine extérieure chauffée privative.

Y ALLER

Coquillade*** Village** est à 45' de la gare TGV d'Avignon et à 1h de l'aéroport de Marseille.

S'ÉVADER

- **Coquillade***** Village** qui s'étend sur 42 hectares, de quoi pratiquer rando, course et jogging dans le parc forestier de l'établissement au cœur même des vignes.
- Vol en montgolfière: le Luberon vu du ciel, époustoufflant !
www.montgolfiere-luberon.com
- Golf: 4 terrains de golf 18 trous se trouvent de 30' à 45' de Coquillade***** Village.

Coquillade*** Village**

Relais & Châteaux 84400 Gargas, France T: +33 4 90 74 71 71

info@coquillade.fr

www.coquillade.fr

Dates d'ouverture: du 1^{er} avril au 22 novembre.



et de décoration, le couple Wunderli a joué avec brio la carte de la sobriété: la Coquillade, c'est vraiment pas bling-bling, juste raffiné, l'ensemble paré de teintes beiges et ocres. Nous voilà rassurée. Et comblée, en découvrant les tissus précieux signés Pierre Frey, Manuel Canovas, Lorenzo Rubelli ou encore Zimmer & Rohde, les sanitaires Starck et Duravit, les lustres Mathieu Lustrerie, la pierre naturelle, ou encore les poutres apparentes de notre suite junior qui confèrent un charme tout provençal et chaleureux à un néo-classicisme bon teint.



Un petit verre de Tramontane ?

La vigne, elle est partout. A perte de vue. Un domaine de 36 hectares de vignes en AOC Ventoux et Luberon ceinture les deux hameaux et invite à parcourir un sentier viticole et à visiter un caveau. L'on découvre ainsi les objectifs qualitatifs que les vignobles Aureto se sont imposés: palissage sur trois fils, culture raisonnée, sélection des cépages... La visite se termine par la dégustation de trois crus aux nuances fleuries dont un excellent Tramontane rouge au palais gourmand et une cuvée Petit Miracle qui s'ouvre sur de belles notes de fruits rouges frais. Le bonheur est dans le verre. Il se prolongera autour de la piscine, pour un séjour qualitatif, parenthèse enchantée que l'on aura un peu de mal à refermer... ■

Photos: Yves Van Cauter - Panasonic - Voyage Press'Pige

L'attrape-visites

Qui sont-ils ces 'oubliés du dimanche' ? Et surtout, qui est ce corbeau qui annonce de faux décès aux familles qui délaissent leurs parents en maison de retraite ? Un beau livre sur la mémoire signé Valérie Perrin, la compagne de Claude Lelouch.

Evyy Werber

pour les bonnes femmes le matin !» Ou encore: «Ma femme est morte. Ça fait longtemps. Vous savez, quand on a perdu la personne qu'on aimait le plus au monde, on la perd tous les jours.» Quand la vérité sort de la bouche des Oubliés du dimanche.... ■

Les Oubliés du dimanche, de Valérie Perrin, les éditions Albin Michel.



Justine, 21 ans, travaille comme aide-soignante dans une maison de retraite. Les résidents, elle les aime, les chouchoute, les écoute surtout, complice des souvenirs qui les hantent, de leurs vécus si vivants. Depuis peu, il règne pourtant une drôle d'ambiance au home, depuis qu'un corbeau appelle les familles pour leur annoncer que leurs proches sont décédés. Or, ils sont bel et bien vivants – et pour une fois, ils reçoivent de la visite; pour une fois, ils ne sont plus 'les oubliés du dimanche'.

Notre avis: Un livre vibrant sur la transmission de la mémoire rythmé par de bouleversants instantanés de la vie dans une maison de repos. Ainsi ces désarmants échanges entre résidents et l'aide-soignante: «On vous allume la télé ? Non; y'a que des trucs

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

> 3 exemplaires du roman
Les Oubliés du dimanche,
de Valérie Perrin

Merci aux éditions Albin Michel.

> 5 exemplaires du roman
Les Revenants, de Seth
Patrick

Merci aux éditions Michel Lafon.

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

Ils reviennent...

Des revenants sèment la panique dans une petite ville française. Comment les habitants vont-ils faire face à cet incroyable phénomène ? Inspiré par la série Tv *Les Revenants* diffusée sur Canal+, le roman éponyme de Seth Patrick – acclamé pour *Treize* – est chaudement recommandé par Stephen King himself. Incontournable donc.

Abasourdis, des habitants voient des membres disparus de leur famille revenir à la vie, sans aucun souvenir de leur mort. Alors que chacun tente d'accepter l'impossible, des phénomènes étranges se produisent dans la ville et des meurtres sanglants, semblables à une série d'assassinats perpétrés dans la région sept ans plus tôt, terrifient la population... Pourquoi ces revenants apparaissent-ils

du jour au lendemain sans raison ? Et pourquoi eux en particulier ?

Notre avis: Un roman captivant qui décortique les sentiments et ressentis de personnages confrontés au surnaturel, sans sacrifier le climat oppressant propre à ce genre littéraire. ■

Les Revenants, Tome I, de Seth Patrick, les éditions Michel Lafon.





Versatis® 5%	Prix Public
10 patches	€ 38,07
30 patches	€ 100,12

ACTION LOCALE, À L'ENDROIT PRÉCIS DE LA DOULEUR !

versatis®

Patch de lidocaïne à 5%

DENOMINATION DU MEDICAMENT Versatis 5% emplâtre médicamenteux **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque emplâtre médicamenteux de 10 cm x 14 cm contient 700 mg (5% m/m) de lidocaïne (50 mg de lidocaïne par gramme de base adhésive). Excipients à effet notoire: Parahydroxybenzoate de méthyle 14 mg, Parahydroxybenzoate de propyle 7 mg, Propylène glycol 700 mg **FORME PHARMACEUTIQUE** Emplâtre médicamenteux. Emplâtre blanc d'hydrogel contenant une base adhésive, collé à un support non-tissé de téréphtalate de polyéthylène embossé "LIDOCAINE 5%" et recouvert d'un film protecteur de téréphtalate de polyéthylène. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Versatis est indiqué dans le soulagement symptomatique des douleurs neuropathiques associées à une infection antérieure par herpes zoster (névralgie post-herpétique, NPH) chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Adultes et sujets âgés** La zone douloureuse doit être couverte d'un emplâtre médicamenteux une fois par jour, pendant une période maximale de 12 heures par périodes de 24 heures. N'utilisez que le nombre d'emplâtres nécessaires à l'efficacité du traitement. Si nécessaire, les emplâtres peuvent être découpés à la taille requise avec des ciseaux avant d'enlever le film protecteur. Au total, n'utilisez pas plus de 3 emplâtres en même temps. L'emplâtre doit être appliqué tel quel, sur une peau intacte, sèche et non irritée (après dessiccation des vésicules de zona). Chaque emplâtre ne doit pas être appliqué plus de 12 heures. Il est nécessaire de respecter un intervalle d'au minimum 12 heures sans emplâtre. L'emplâtre peut être appliqué en journée ou pendant la nuit. L'emplâtre doit être appliqué sur la peau immédiatement après la sortie du sachet et après avoir enlevé le film protecteur. Les poils de la zone affectée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser). Le résultat du traitement sera réévalué au bout de 2 à 4 semaines. Le traitement sera interrompu en cas d'inefficacité de Versatis (pendant la période avec l'emplâtre et/ou sans l'emplâtre) étant donné que les risques éventuels pourraient surpasser les bénéfices dans ce contexte. Une utilisation à long terme de Versatis dans des études cliniques a démontré que le nombre d'emplâtres utilisés diminue au fur et à mesure. C'est pourquoi, le traitement sera réévalué périodiquement pour réduire éventuellement le nombre d'emplâtres nécessaires pour recouvrir la zone douloureuse, ou bien pour allonger la période sans emplâtre. **Insuffisance rénale:** Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée, une adaptation de la dose n'est pas nécessaire. Versatis doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée, une adaptation de la dose n'est pas nécessaire. Versatis doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Versatis chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Il n'y a pas de données disponibles. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients. L'emplâtre est également contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres anesthésiques locaux de type amide comme par exemple la bupivacaïne, l'éthidocaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne. L'emplâtre ne doit pas être appliqué sur une peau enflammée ou lésée, telle que des lésions actives d'herpes zoster, de dermatites atopiques ou des plaies. **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables sont

classés par fréquence et par ordre de sévérité décroissante. Des effets indésirables ont été observés chez environ 16% des patients. Il s'agit de réactions locales dues à la forme pharmaceutique du médicament. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions locales au niveau du site d'application (tels que sensation de brûlure, dermatites, érythème, prurit, rash, irritation de la peau, et vésiculeuses). Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques chez des patients souffrant de névralgies post-herpétiques et traités par l'emplâtre sont classés par système de classe d'organe et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organe	Effet indésirable
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Peu fréquent	Lésion cutanée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	Blessure de la peau
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Réactions au niveau du site d'application

Autres réactions observées chez des patients après la commercialisation de l'emplâtre:

Système d'organe	Effet indésirable
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Très rare	Blessure ouverte
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité

Tous les effets indésirables étaient essentiellement d'intensité légère à modérée, et moins de 5% d'entre eux ont entraîné l'arrêt du traitement. La survenue d'effets indésirables systémiques après l'usage correcte de l'emplâtre est peu probable compte tenu des faibles concentrations circulantes de lidocaïne. Les effets indésirables systémiques rapportés avec la lidocaïne sont semblables à ceux observés avec les autres agents anesthésiques locaux de type amide. **Déclaration des effets indésirables suspects** Via le système national de déclaration. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ S.A.** Grünenthal N.V. Lenneke Marelaan 8, B-1932 Sint-Stevens-Woluwe **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE312462 **DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 11/2014 **DATE DE MISE A DE LA PUBLICITE** : 09/2015

*voir conditions de remboursement



OUR CARE GROWS



SEPTEMBRE

Lundi 21/09 à 19h

Conférences des Hôpitaux Robert Schuman

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, 2540 Kirchberg

Thème(s): La chirurgie vitréo-rétinienne – une nécessité pour le Luxembourg ?

Orateur(s): Dr Xavier Ricaud, Dr Michelle Berna-Thill

Info: Valérie Duguet 2888-6765 – www.hopitauxschuman.lu

Mardi 22/09 à 19h

Conférences du Groupe Ortholux

Lieu: Amphithéâtre de l'hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, 2540 Kirchberg

Thème(s): Die Behandlung von muskuloskelettalen Tumoren

Orateur(s): Dr Joannis Panotopoulos
Info: Valérie Duguet 2888-6765 – www.hopitauxschuman.lu

Mercredi 23/09 de 17h à 19h30

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: Salle de conférence, centre médical de la Fondation Norbert Metz, 76 rue d'Eich, 1460 Luxembourg

Thème(s): 1. Vortrag: «Sportverletzung im Kindes- und Jugendalter» (D)
2. Praktischer Teil: «Orthopädische Untersuchung im Kindesund Jugendalter» (D, F)

Orateur(s): Dr Christian Nührenböcker, Dr Nicolien Van Giffen, Prof Dr Romain Seil.

Info: med.sport@chl.lu



Jeudi 24/09 de 14h30 à 18h30

Lecture series & workshops Infection & Immunity

Lieu: Amphithéâtre CHL (Lecture de 14h30 à 16h et Workshop de 17h à 18h30)

Thème(s): Shaping immune responses against HIV: towards an HIV vaccine

Orateur: Dr Nicolas Manel

Info: www.lih.lu

Vendredi 25/09 à 19h

Chambre des experts luxembourgeois

Lieu: Cercle Münster

Thème(s): Formation continue gratuite: «L'inertie clinique et son rôle dans l'évaluation de l'expert».

Orateur(s): Prof. Dr G. Reach

Réservation: champeval@pt.lu - 50 77 78



Samedi 26/09 de 10h à 11h30

«Porte ouverte» au Centre Louis Ganser

Lieu: Centre Louis Ganser, 9, rue Vieille, 3284 Bettembourg

Thème(s): «Et maintenant? Les aspects psychologiques d'une blessure cérébrale»

Orateur(s): Dr. Anne-Marie Schuller

Info: www.sante.public.lu

Samedi 26/09 de 8h30 à 12h30

Conférence ALFORMEC

Lieu: Auditoire de l'Université du Luxembourg

Thème(s): Utilisation correcte des psychotropes

Info: www.alformec.lu

OCTOBRE

Lundi 05/10 de 16h à 18h

Réunion Hôpital Kirchberg

Lieu: salle U202 niveau -1, Hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, 2540 Kirchberg

Thème(s): Les bons choix alimentaires au quotidien

Info: diabete@hopitauxschuman.lu

Lundi 05/10 à 19h

Conférences des Hôpitaux Robert Schuman

Lieu: Auditoire de l'hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, 2540 Kirchberg

Thème(s): Réussir la chirurgie de recouvrement radiculaire et exemples orthodontiques

Orateur(s): Cabinet d'Orthodontie Becker & Associés

Info: Valérie Duguet 2888-6765 – www.hopitauxschuman.lu

Mardi 06/10 à 19h

Conférences du Groupe Ortholux

Lieu: Amphithéâtre de l'hôpital Kirchberg, 9, rue Edward Steichen, 2540 Kirchberg

Healthcare Summit 2015

Mardi 06/10 de 16h à 23h

Lieu: Etablissement de Namur, 2, rue de Bitbourg, Luxembourg

Thème(s): Objets connectés: le patient acteur de sa santé

Info: www.healthcare.lu - anne.reginster@farvest.com - 352 26 27 69 45

EN PARTENARIAT AVEC:

Semper
LUXEMBOURG

Thème(s): Evolution sur deux décennies des indications thérapeutiques dans l'instabilité antérieure chronique de l'épaule.

Orateur(s): Dr Christophe Duyssens

Info: Valérie Duguet 2888-6765 – www.hopitauxschuman.lu

Vendredi 09/10 à 19h30

Awarenessweek ADHD-Europe 2015

Lieu: Centre Barblé, Strassen

Thème(s): EinBlick ins Gehirn: ADHS, Stress, Bewegung und Hirnentwicklung

Orateur(s): Prof. Dr. med. Dieter F. Braus

Info: Tél.: 621 444 920 - treffp@pt.lu - www.treffadhs.lu

Vendredi 09/10 de 8h15 à 17h

10^e Journée d'Etude de la Clinique Bohler

Lieu: Novotel Kirchberg, 6, rue du Fort Niedergrünwald, 2226 Luxembourg

Thème(s): «La traversée du deuil: vivre avec l'irréparable ?»

Info: C. Buffard, T 26 333 9201, catherine.buffard@hopitauxschuman.lu

Vendredi 09/10 de 8h30 à 17h15

Journée mondiale des soins palliatifs

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 Rue Barblé, 1210 Luxembourg

Thème(s): Ateliers et conférences sur les soins palliatifs.

Info: www.chl.lu/fr/agenda/

Jeudi 15/10 au dimanche 18/10

Formation EMDR

Lieu: les Franciscaines, 48 avenue Gaston Diderich 1420 Luxembourg

Orateur(s): Dr Udi Oren, Président De EMDR Europe et Isabelle Meignant

Info: www.emdrluxembourg.lu



Samedi 17/10 de 8h30 à 17h

Weekend de formation de dermato et infectiologie

Lieu: Hotel Sofitel Europe

Info: www.alformec.lu

Lundi 19/10 de 8h15 à 8h45

Chest Consensus Meeting 2015

Lieu: CHL, 4 rue Barblé, 1210 Luxembourg

Thème(s): Désensibilisation et asthme

Orateur: Dr M. Morisset

Info: www.chl.lu

Mercredi 21/10 de 17h à 18h30

Colloque médico-sportif d'Eich

Lieu: Salle de conférence, centre médical de la Fondation Norbert Metz, 76 rue d'Eich, 1460 Luxembourg

Thème(s): Sport und Epilepsie (D)

Orateur: Dr S. Beyenburg

Info: med.sport@chl.lu

Journée de la recherche médicale

Mercredi 28/10 de 10h à 18h

Lieu: CHL, 4 Rue Nicolas Ernest Barblé, 1210 Luxembourg

Info: www.jrm.lu - tania.zamboni@lih.lu

EN PARTENARIAT AVEC:



Retrouvez l'agenda Semper détaillé sur www.mediquality.lu

N°72 - SEPTEMBRE 2015 Semper LUXEMBOURG

Rédacteur en chef

Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction

Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Directrice artistique

Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Rédaction web

Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Photographe Semper

Luc Deflorenne
www.lucphoto.lu

Ont collaboré à ce numéro

Dr Dehesbaye, Dr H. Kugener, R. Bonasera, Samuel, E. Werber

Production et impression

Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

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

www.dsb.lu



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.



DSB Communication s.a.

Société anonyme au capital de 31.000 €
Adm. responsable: Dr Corinne Rosman
15-17 avenue Guillaume
1651 Luxembourg
Fax +352 26 25 61 63
R.C.S. Luxembourg B 110.223
Autorisation d'établissement N°123743

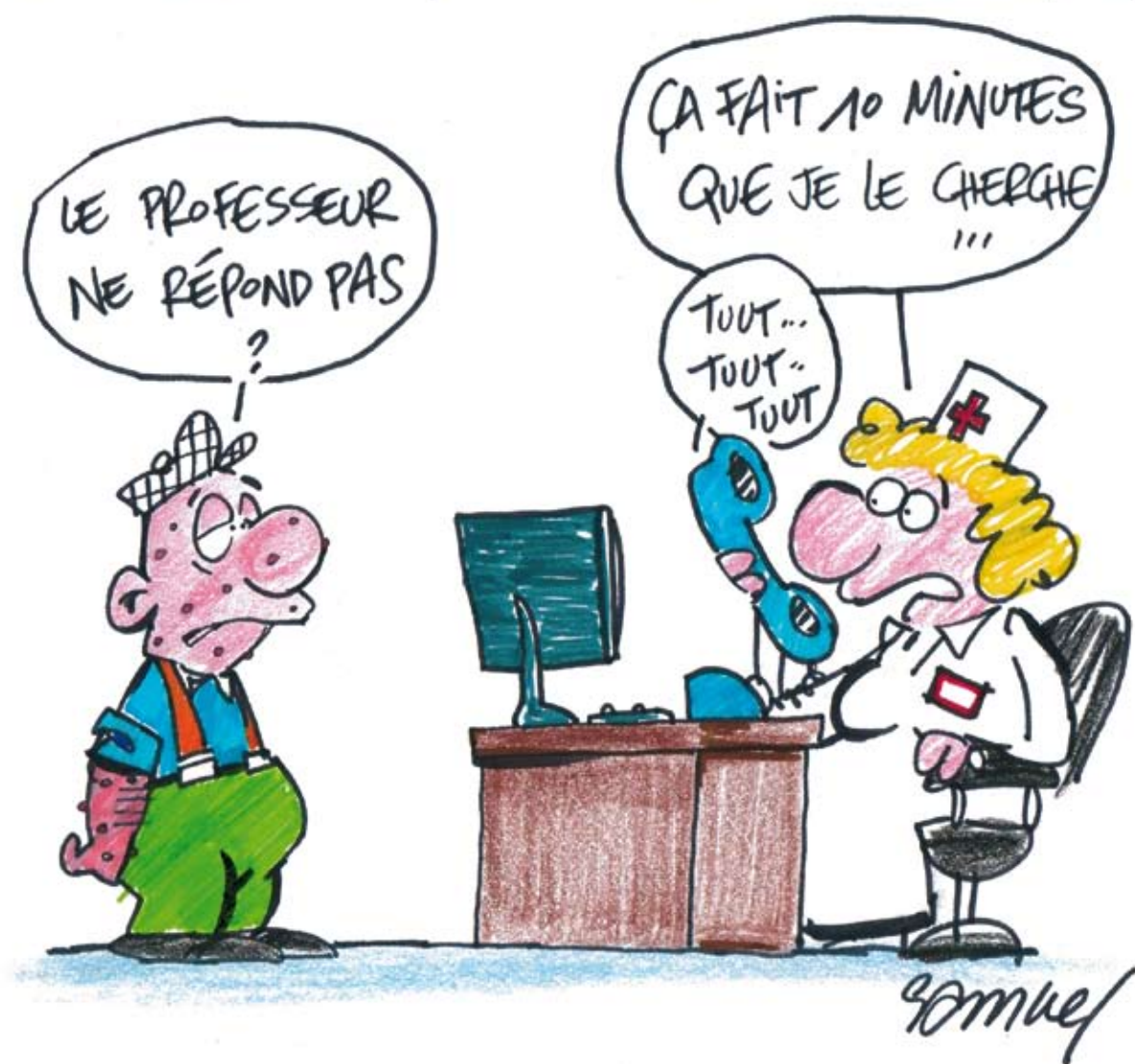
Chargée de relations

Micheline Legrand
Tél. + 352 27 86 01 89
mlegrand@dsb.lu

Directeur général

Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

JOURNÉE DE LA RECHERCHE MÉDICALE



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : triAnal vitis caps gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque gélule contient 300 mg de Vitis vinifera L., folium (feuilles de vigne), en poudre. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule orange suédois (vieux rose). **DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** triAnal vitis caps gélules est un médicament traditionnel à base de plantes utilisé chez les adultes. Pour le traitement des jambes lourdes liées à des troubles veineux : triAnal vitis caps gélules est un médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour soulager les symptômes de gêne et de lourdeur des jambes liés à des troubles circulatoires veineux mineurs. Pour le traitement des démangeaisons et brûlures liées aux hémorroïdes : triAnal vitis caps gélules est utilisé pour le soulagement symptomatique des démangeaisons et brûlures liées aux hémorroïdes. Pour le traitement de la fragilité capillaire cutanée : triAnal vitis caps gélules est également utilisé traditionnellement pour le traitement symptomatique de la fragilité capillaire cutanée. Ce produit est un médicament traditionnel à base de plantes destiné à une utilisation dans des indications spécifiques, basées exclusivement sur l'ancienneté de l'usage. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie Adultes et personnes âgées. Une gélule doit être prise avec de l'eau, sans être mâchée, avant le repas, 3 à 5 fois par jour, sauf indication contraire. **Durée d'utilisation Pour le traitement des jambes lourdes liées à des troubles veineux :** La durée d'utilisation recommandée de triAnal vitis caps gélules est de 4 semaines. Si les symptômes persistent après plus de 2 semaines de traitement, un médecin ou un pharmacien doit être consulté. Pour le traitement des démangeaisons et brûlures liées aux hémorroïdes et pour le traitement de la fragilité capillaire cutanée : Si triAnal vitis caps gélules est utilisé pour le traitement symptomatique de la fragilité capillaire cutanée et le soulagement symptomatique des démangeaisons et brûlures liées aux hémorroïdes, un médecin ou un pharmacien doit être consulté si les symptômes persistent après plus d'une semaine d'utilisation du médicament. **Population pédiatrique.** L'utilisation chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Mode d'administration :** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES :** Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Très fréquents ($\geq 1/10$) - Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) - Peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) Rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) - Très rares ($< 1/10\ 000$) - Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Des réactions d'hypersensibilité de la peau (démangeaisons et érythème, urticaire) ont été rapportées. Leur fréquence est indéterminée. Des nausées, douleurs gastro-intestinales et maux de tête peuvent survenir. Leur fréquence est indéterminée. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après enregistrement 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, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. Si d'autres effets indésirables non mentionnés ci-dessus se produisent, un médecin ou un professionnel de santé qualifié doit être consulté. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** L'emballage original contient 60 gélules. Les gélules sont emballées dans des plaquettes thermoformées en PVC-PVDC-aluminium et insérées dans une boîte en carton. **TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT :** WILL-PHARMA - Avenue Monplaisir 33 - 1030 Bruxelles - Belgique. **NUMÉRO(S) D'ENREGISTREMENT :** - AMM : 2014040059 - Num National: 0738961. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 07/2014. **DÉLIVRANCE :** Libre.

Prix public

triAnal pommade : 8,99€
triAnal suppositoires : 7,43€
triAnal Vitis caps : 24,25€

DÉNOMINATIONS DU MÉDICAMENT : triAnal 0,25 mg/50 mg pommade rectale et triAnal 0,50 mg/50 mg suppositoires. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** trianal pommade rectale : 1 g de pommade rectale contient : Triamcinolone acétonide 0,25 mg - Chlorhydrate de lidocaïne 50 mg. **triAnal suppositoires :** 1 suppositoire contient : Triamcinolone acétonide 0,50 mg - Chlorhydrate de lidocaïne 50 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Pommade rectale et Suppositoires **DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement symptomatique des hémorroïdes. En outre, la pommade rectale peut être utilisée dans le traitement de l'eczéma anal et du prurit anal. Il ne faut pas perdre de vue des mesures telles que la prévention de la constipation, la sclérose des hémorroïdes, voire l'intervention chirurgicale. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Adultes et enfants à partir de 12 ans : Pommade rectale: une à trois applications par jour, sur les régions irritées et les hémorroïdes externes. Suppositoires: un suppositoire, une à deux fois par jour, en cas d'hémorroïdes internes. Il est recommandé de se laver soigneusement les mains avec du savon avant et après chaque application. Le traitement sera en général de courte durée et ne dépassera pas quatre semaines. Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans. **CONTRE-INDICATIONS :** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. - Tuberculose - Infections bactériennes ou mycosiques - Herpès génital - Grossesse - Enfants de moins de 12 ans. **EFFETS INDÉSIRABLES :** - Rares réactions d'hypersensibilité. **Troubles cutanés :** - En début de traitement, le patient peut ressentir localement une légère sensation de brûlure. Parfois, on observe des démangeaisons, un accroissement du ténisme et des sécrétions. - Il existe un risque d'atrophie cutanée lors de l'usage d'associations contenant des corticostéroïdes. - Retard de cicatrisation par les corticoïdes. **Troubles gastro-intestinaux :** Un effet laxatif, mais parfois aussi de la constipation, peuvent se manifester. **Troubles généraux :** En cas de traitement prolongé, ou sur des surfaces de peau très étendues, des effets systémiques pourraient se manifester: suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal (triamcinolone), excitation du système nerveux central, bradycardie et hypotension, arythmies (lidocaïne). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION**

DE MISE SUR LE MARCHÉ : WILL-PHARMA rue du Manil 80 à 1301 Wavre. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** triAnal 0,25 mg/50 mg pommade rectale (tube de 20g) : AMM : 489/96/00/12/6267 - num. National : 0119915 triAnal 0,50 mg/50 mg suppositoires : 10 suppositoires en plaquette thermoformée PVC/PE - AMM : 489/00/12/6268 - num. National : 0119929. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 12/2011. **DÉLIVRANCE :** Pommade et suppo : Prescription : RR = ordonnance non renouvelable.

Hémorroïdes ?

triAnal®

Local...



... et oral

NOUVEAU



3 à 5 gélules/jour

WILL PHARMA
LUXEMBOURG

2015/41 – TRIA – PUBL. Made 8/15

médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. Si d'autres effets indésirables non mentionnés ci-dessus se produisent, un médecin ou un professionnel de santé qualifié doit être consulté. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** L'emballage

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé pelliculé contient: *Xarelto 10 mg* : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 15 mg* : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. *Xarelto 20 mg* : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé (comprimé). *Xarelto 10 mg*: comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg*: comprimé rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg*: comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** *Xarelto 10 mg*: prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). *Xarelto 15 et 20 mg*: prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration:** *Posologie Xarelto 10 mg* : la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg: Prévention des AVC et des embolies systémiques:* la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP:* la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto:* *Xarelto 10 mg* : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg* : chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK): Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto:* *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initier le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux:* *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières: Insuffisance rénale:* *Xarelto 10 mg*: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg*: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). *Insuffisance hépatique:* *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg*: l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). *Personnes âgées, poids et sexe:* *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg*: aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). *Population pédiatrique:* *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg* : la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Patients bénéficiant d'une cardioversion:* *Xarelto 15 mg - 20 mg*: Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et **pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. *Mode d'administration:* voie orale. *Xarelto 10 mg*: Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2 du RCP). *Xarelto 15 mg et 20 mg*: Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications:** *Xarelto 10 - 15 mg et 20 mg*: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracranéenne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranéennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éxtelinate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables:** *Xarelto 10 mg – 15 mg – 20 mg* : *Résumé du profil de sécurité:* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). *Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou* (6097 patients): dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Prévention des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences* (4556 patients): dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21, 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale de traitement 21 mois). *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire* (7750 patients): dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale de traitement 41 mois). *Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA* (10225 patients): dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAAS ou de l'AAAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale de traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (> 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérothrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent : ≥ 1/100 ; fréquent ≥ 1/100 ; < 1/100 ; peu fréquent ≥ 1/1 000 ; < 1/100 ; rare ≥ 1/10 000 ; < 1/10 000 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. *Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique:* anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytonémie (dont élévation de la numération plaquettaire)* (peu fréquent). *Affections du système immunitaire:* réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). *Affections du système nerveux:* Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracranéenne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires:* hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques:* tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires:* hypotension, hématomas (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:* épistaxis (fréquent); hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales:* Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation*, diarrhée, vomissements* (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires:* anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictere (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* prurit (dont peu fréquents de prurit généralisés), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). *Affections musculo-squelettiques et systémiques:* douleur des extrémités* (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires:* hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménomargie*); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)* (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration:* fièvre*, oedème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent); oedème localisé* (rare). *Investigations:* élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines*, élévation de la LDH*, de la lipase*, de l'amylase*, des γ-GT* (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:* hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante* (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire* (rare). A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). *Description de certains effets indésirables:* en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. *Observations post-commercialisation:* Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Affections du système immunitaire : angioedème et oedème allérgique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (> 1/1000 < 1/100). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (> 1/1000 < 1/100)). *Déclaration des effets indésirables suspects :* La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **DELIVRANCE:** sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-016, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 07/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.MKT.07.2015.2389

1^{er} anti-Xa direct par voie orale



Le NACO le plus prescrit au monde¹

Prévention des AVC et des embolies systémiques*



1x par jour



Prévention des AVC et des embolies systémiques²



Prévention des événements thromboemboliques en cas de chirurgie orthopédique²



Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et EP après une TVP aiguë²



Traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et EP après une EP aiguë²

*chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire²

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes. En monothérapie. Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGé (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémisant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémisant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques **Effets indésirables**, **Populations particulières** **Patients insuffisants rénaux**). En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGé ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGé < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGé chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGé est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (RT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémisant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémisant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), ou très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Un **NOUVEL** inhibiteur du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2



Jardiance® (empagliflozine)

**Élimine le glucose de manière
indépendante de l'insuline***

- ✓ Diminution de l'HbA_{1c}
- ✓ Perte de poids*¹
- ✓ Diminution de la tension artérielle*¹
- ✓ 1x par jour en dose orale¹
- ✓ 100% remboursé^s

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		- Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* - Infection des voies urinaires*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémisant ou à l'insuline)*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)	
Affections vasculaires			Hypovolémie*
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions*	Dysurie

*Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémisant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %) ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémisant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémisant et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémisant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comportant les termes prédéfinis de polakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comportant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). **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. - Site internet : www.afmps.be / e-mail : adversereactions@afg.afmps.be. - Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Éditeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles