

Stem cell therapy for the treatment of erectile dysfunction: where do we stand?

Emmanuel Weyne^{1,2}, Dirk De Ridder^{1,2}, Frank Van der Aa^{1,2}, Maarten Albersen^{1,2}

Les cellules souches dans le traitement de la dysfonction érectile : où en sommes-nous aujourd'hui ?

Aujourd'hui, la Dysfonction Érectile (DE) ne peut être traitée que symptomatiquement. La médecine régénérative, par administration de cellules souches, pourrait constituer à l'avenir un premier traitement curatif de la DE. Deux types de cellules souches ont été testées au stade pré-clinique sur des modèles animaux : il s'agit de cellules souches mésenchymateuses (stromales) isolées de la moelle osseuse et du tissu adipeux. L'administration de ces cellules souches a produit des effets positifs sur la fonction érectile dans différents modèles animaux. Dans les modèles animaux « aigus », par exemple : dans les troubles érectiles après lésion des nerfs caverneux, la prise de greffe et la différenciation n'ont pas été observés et les cellules souches sont supposées interagir avec le tissu « hôte » d'une manière paracrine. Dans les modèles de pathologie chronique, il semble clair que la prise de greffe et des facteurs paracrines puissent induire une amélioration de la fonction. Des essais cliniques sont actuellement en cours chez des patients pour démontrer ces effets bénéfiques observés chez les rongeurs. Si ces effets favorables se confirment, ils pourraient ouvrir une voie pour une large application de la technique des cellules souches et dès lors révolutionner le traitement de la DE.

KEY WORDS

Dysfonction érectile, thérapie mésenchymateuses, cellules souches, médecine régénérative, vieillissement, diabète, lésion du nerf caverneux

Nowadays, erectile dysfunction (ED) can only be managed with symptomatic treatments. Regenerative medicine, which is based on administering stem cells, has the potential to provide the first curative treatment for ED. Two types of stem cells were tested preclinically in animal models, namely mesenchymal (stromal) stem cells isolated from either bone marrow or adipose tissue. The application of both cell types yielded positive effects in various animal ED models. In acute animal models, such as cavernous nerve injury-induced ED, neither engraftment nor differentiation was observed, and stem cells are believed to interact with the host tissue in a paracrine fashion. In chronic disease models, some evidence suggested that engraftment and paracrine factors might boost function improvement. Clinical trials are currently enrolling patients so as to confirm the beneficial effects observed in rodents. If confirmed, this could pave the way for a broad use of stem cell therapy and thus revolutionize the treatment of ED.

What is already known about the topic?

Nowadays, erectile dysfunction (ED) can only be managed with symptomatic treatments. Using stem cells in the treatment of ED has been proposed, as it is likely to become a revolutionary new therapeutic option.

What does this article bring up for us?

The application of two stem cell types yielded positive effects on ED in various animal models. In acute animal models, such as cavernous nerve injury-induced ED, neither engraftment nor differentiation was observed, and stem cells are believed to interact with the host tissue in a paracrine fashion. In chronic disease models, some evidence suggested that engraftment and paracrine factors might boost function improvement. In this article, the preclinical and clinical results of stem cell application in ED are presented, and future perspectives are discussed.

Que savons-nous à ce propos ?

Aujourd'hui, la Dysfonction Érectile (DE) ne peut être traitée que symptomatiquement. L'administration de cellules souches dans le traitement de la DE a été proposé et pourrait constituer un traitement révolutionnaire.

Que nous apporte cet article ?

L'utilisation de 2 types de cellules souches produit des effets favorables sur la fonction érectile de différents modèles animaux. Dans les modèles « aigus » (ex : la dysfonction érectile induite par lésion des nerfs caverneux), la prise de greffe et la différenciation n'ont pas été observés et les cellules souches sont supposées agir de manière paracrine avec le tissu hôte. Dans les modèles chroniques, il y a des arguments pour penser que la prise de greffe et les facteurs paracrines améliorent la fonction. Cet article fournit une revue des résultats précliniques et cliniques de l'utilisation des cellules souches dans le traitement de la DE et élabore une discussion sur les perspectives futures.

INTRODUCTION

Erectile dysfunction is defined as the inability to attain and maintain erection of the penis sufficient to permit satisfactory sexual intercourse (1). Erectile dysfunction affects men from 40 years of age with age-associated increase in prevalence up to 50–100% in men older than 70 years (2). There are a large number of disorders known to contribute to the development of erectile dysfunction including but not limited to diabetes, hypogonadism, metabolic syndrome, cardiovascular disease, pelvic nerve injury, and other local disorders, such as Peyronie's disease.

Understanding of molecular pathogenesis has successfully resulted in widespread use of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. As these drugs interfere with the nitric oxide–cyclic guanosine monophosphate pathway, an intact nitric oxide supply from the nerves and endothelium is needed to guarantee the efficacy of these agents. Several prevalent diseases reduce the bioavailability of nitric oxide, including severe diabetes and denervation of erectile tissue due to radical prostatectomy, which results in degeneration of nitrinergic nerves supplying the penile corpora cavernosa and vasculature. Men with these underlying disorders commonly do not respond well to PDE5 inhibitors. The current available treatment modalities are providing solely symptom relief and do not cure the underlying disease. A cure for erectile dysfunction resulting in spontaneous unassisted intercourse entices research into novel regenerative treatment methods, including stem cells. (3)

STEM CELLS

Stem cells are undifferentiated cells that are capable of self-renewal and differentiation along different specialized cell types. Based on these two essential properties, stem cells have been used as a therapeutic agent based on the assumption and observation that exogenously administered stem cells are able to engraft in the diseased host tissue, where they further divide and differentiate to give rise to a healthy new cell population to replace those populations destroyed by disease or injury ('building block theory'). However, recent research illustrates that certain widely used stem cell populations, such as mesenchymal multipotent cells, may exert their beneficial effects through a paracrine-dependent fashion rather than by engraftment and differentiation ('paracrine theory') (4) Stem cells secrete large amounts of factors, which have angiogenetic, trophic, inflammatory modulating, and antifibrotic and chemotactic properties. It has even been shown that stem cells are able to secrete RNA in microvesicles as a method of influencing their host environment. (5)

Stem cells are classified by their developmental capacity as totipotent, pluripotent, multipotent, progenitor, and precursor cells. Totipotent cells in zygote and morula develop into completely differentiated organisms, and in extraembryonic tissues such as the placenta. Pluripotent cells divide into all three germinal layers (ectoderm,

mesoderm, and endoderm) but do not produce extraembryonic tissue (6). The classical and most well known examples of pluripotent cells are embryonic stem cells (ESC). The use of ESCs in research has been limited as a result of ethical concerns as it requires destruction of embryos. Multipotent stem cells include hematopoietic and mesenchymal/stromal stem cells, which can essentially differentiate into any daughter cell within their own germinal layer. Unipotent cells are progenitor or precursor cells with limited proliferation potential and are able to differentiate into one or several specific cell types (7).

Stem cell types reported in erectile dysfunction research mainly include adipose tissue-derived stem cells (ADSCs), bone marrow-derived stem cells (BMSCs), and muscle-derived stem cells (MDSCs), although there are rare reports on the use of ESCs. Theoretically, these cells can differentiate into all cell types of the mesodermal origin, including muscle, fat, and bones, although extralinear differentiation has been shown in vitro (8).

Bone marrow aspiration yield BMSCs for injection either after culture or uncultured as whole mononuclear fraction, of which 83 per million cells are mesenchymal stem cells (MSCs) (9). ADSCs from adipose tissue are easily harvested, either as a component of the so-called 'stromal vascular fraction' (SVF) (stem cells in adipose tissue reside in the perivascular niche), containing around 560 MSCs per million cells, or as a purified stem cell population after successive culturing (9). Adipose tissue is easily harvested in large amounts without major adverse events, and this can be done under local anaesthesia by liposuction. Harvested fat tissue or lipoaspirate is processed mechanically and incubated with collagenase to remove the extracellular matrix. Mature adipocytes are separated by centrifugation, and pelleted SVF cells isolated, which can then be reinjected in the patient or used for isolation and expansion of ADSCs. Automated closed-top devices for the isolation of SVF have been developed and are already used in the clinical setting for different indications (10).

ACUTE ERECTILE DYSFUNCTION: CAVERNOUS NERVE INJURY

Iatrogenic trauma of the neurovascular bundle as a result of radical prostatectomy is a frequent cause of erectile dysfunction. This complication remains frequent despite a refinement of nerve-sparing operative techniques including the introduction of robot- assisted laparoscopy (11).

Cavernous nerve injury (CNI) may result in neurapraxia due to compression, temporary ischemia, or axonotmesis due to stretching, crushing, or contusion. In cases of neurapraxia, no Wallerian degeneration occurs and a recovery of nerve function can be expected within weeks or months. In case of axonotmesis, Wallerian degeneration causes progressive disintegration and breakdown of the axons despite an intact nerve sheet (11).

This causes temporal denervation resulting in apoptosis of endothelial and smooth muscle cells in the corpus cavernosum. Smooth muscle is replaced by collagen and fibrosis, leading to veno-occlusive dysfunction and eventually resulting in erectile dysfunction (11). A more severe neural insult is neurotmesis, in which continuity of the entire nerve is lost. This mechanism typically occurs in cases of nerve transection and is associated with the worst prognosis for recovery (11).

Bochinski *et al.* first published in 2004 injection of green fluorescent protein-labeled ESC either into the corpus cavernosum or adjacent to the major pelvic ganglion (MPG) in rats with cavernous nerve injury (12). Erectile function improved significantly. Neurofilament and neuronal nitric oxide synthase staining showed increased neuroregeneration or nerve preservation compared to controls. No significant incorporation of cells neither in the erectile tissue nor in the MPG was evident.

The results found by Bochinsky with ESCs were confirmed by both Kendirci *et al.*, administering BMSC with or without selecting for expression of the P75 nerve growth factor receptor (13), and Albersen, administering ADSCs from the perivascular compartment of the rats own abdominal adipose tissue (14), resulting in EF improvement in both studies. Interestingly, in both studies no engraftment or differentiation in the host tissue was seen. An improvement in EF was also observed after injection of ADSC lysate (14) and MSC were found to secrete neurotrophic factors. Furthermore, an in-vitro study showed that ADSC-conditioned medium increases neurite outgrowth in MPG culture (15). The findings of these studies indicate that stem cells exert their beneficial effects on the host tissue in a paracrine fashion and mark a paradigm shift, as the mechanism of action of stem cells was previously believed to be engraftment, differentiation and repopulation of the diseased organ.

Further investigation has elucidated how mesenchymal stem cells improve EF recovery after nerve injury. After intracavernous administration, ADSCs quickly disappear from the corpus cavernosum and preferentially migrate to the bone marrow (16). However, when an injury is present, such as crush of the CN, ADSC migrate to the site of injury, the MPG (17). There, at the site of injury, they act as a local factory of molecules, promoting neuroregeneration, modulating the inflammatory response and reducing of scar formation.

LONG-TERM ERECTILE DYSFUNCTION MODELS: DIABETES, AGING, AND METABOLIC SYNDROME

Therapeutic application of stem cell has been investigated in chronic disease models of erectile dysfunction including aging, diabetes mellitus, and hyperlipidemia. In chronic erectile dysfunction the mechanism of action is presumed to be by engraftment and transdifferentiation, differing from the paracrine action seen in acute disease models such as CNI.

Bivalacqua *et al.* first reported that endothelial nitric oxide synthase (eNOS)-modified BMSCs injected in aged rats of 25 months improved erectile function (18). This improvement occurred with injection of both unmodified and modified MSCs, but occurred faster with eNOS-modified BMSC injection. Endothelial dysfunction with decreased levels of vasorelaxant nitric oxide is believed to be a major contributor to erectile dysfunction in aging. In this study, improved erectile function was associated with increased eNOS protein levels, NOS activity, and cGMP levels in the corpus cavernosum, pointing at improvement of endothelial integrity. Abdel Aziz and coworkers reported that the effect of intracavernous BMSC on erectile function was seen for up to 3 – 4 months and showed persistence of stem cell in the erectile tissue. As no colocalization of these cells with endothelial or smooth muscle cell-specific markers was performed, no definite proof for transdifferentiation and incorporation could be given (19).

Diabetes mellitus resembles the pathophysiology of erectile dysfunction seen in aging in many aspects with the same essential components needed for erection being affected: vascular endothelium, nitrinergic innervation, smooth muscle and cavernosal compliance. Autologous ADSCs administration in type 2 diabetes rats showed significantly better erectile responses to CNS at 21 days after injection. Only a small number of EdU-labeled cells were detected within the corpus cavernosum tissue and no engraftment of these cells in the host tissue was seen (20). Injection of BMSCs in type 1 diabetic animals induced by streptozotocin resulted in increased intracavernous pressure (ICP) response on CNS and improved expression of neuronal markers (21). A follow-up study from the same group was able to obtain a similar improvement in neuronal markers when injecting BMSC-conditioned medium instead of BMSCs, suggesting a paracrine effect. Application of stem cells in a disease model of metabolic syndrome, the most common seen form of erectile dysfunction, resulted in improved erectile function recovery paired with increased endothelial and neural function. Remarkably, no significant engraftment of stem cells that would explain transdifferentiation and replacement of the diseased tissue as the therapeutic mechanism of action behind the improved erectile function was seen (22).

In contrast to acute models of erectile dysfunction such as CNI, chronic erectile dysfunction models do not have a single temporally defined acute injury occurring with release of chemokine factors and initiating a cascade of signalling pathways. Contributing to this is the fact that these chronic conditions affect the erectile function at several levels and cell types whereas in acute injury there is one defined inciting event that can be targeted at the moment of injury. Following, the mechanism of action of stem cell therapy is much harder to investigate in chronic disease models. Some studies have suggested engraftment and transdifferentiation of stem cells to be responsible for erectile function improvement whereas others suggested a paracrine effect.

FUTURE DIRECTIONS

Both BMSCs and ADSCs have ample preclinical data; nevertheless, several crucial issues must be addressed prior to therapeutic application of stem cells. First, which type of stem cell would be the most appropriate considering factors such as cost, ethical issues, ease of isolation and culturing, risks, effectiveness, and source. Second, migration and survival of cells in the host tissue after administration as well as mode of action still needs important answers. Third, surveillance is needed for possible adverse effects of stem cell transplantation, as the potential effect on cell growth can affect a concomitant subclinical disorder (i.e cancer).

Human data on stem cell therapy is emerging some 10 years after the first reports on animal models. Bahk et al. implanted of the adipose tissue umbilical cord stem cells in penis of seven men with diabetes-related erectile dysfunction. This study reported increased rigidity insufficient for penetration without addition of PDE5 inhibitors. (23) Various cellular products including MSCs, SVF, and BMSCs are currently being studied in clinical trials (NCT02087397, NCT02240823, NCT02414308, NCT02344849, NCT01089387, NCT02398370, NCT01953523, NCT02472431, NCT01983709, NCT01601353). You et al. reported a phase 1/2 trial of

intracavernous bone marrow mononuclear cells in after radical prostatectomy erectile dysfunction. (24) This study enrolled 12 participants with penile arterial insufficiency and/or veno-occlusive dysfunction at 6 months to 3 years after treatment for localized prostate cancer. As the design of this trial was mainly phase I, the safety outcome is the main conclusion that can be drawn from the study and no serious adverse events were noted. There were no significant adverse reactions and no signs of cancer recurrence. An increase in Doppler peak systolic velocity was seen, but as no control group or placebo was used, it is unclear if this recovery is due to the therapeutic effect of stem cells or the natural recovery occurring after surgery. Larger phase II and III trials in the future will need to answer this question. (25)

CONCLUSION

Stem cells have beneficial effects on restoration of erectile function through paracrine effects and cellular mechanisms. Application of stem cells for treatment of erectile dysfunction is entering an exciting new dawn with preliminary clinical trials. Basic research and clinical trials in various disease states are required to define the role of stem cells therapy in the treatment line-up.

RÉFÉRENCES

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993 Jul;270(1):83–90.
2. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira EDJ, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010 Apr;7(4 Pt 2):1598–607.
3. Albersen M, Weyne E, Bivalacqua TJ. Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction: Progress and Future Directions. *Sexual Medicine Reviews* 2013 Apr 30;1(1):50–64.
4. Baraniak PR, McDevitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regenerative Medicine* 2010 Jan;5(1):121–43.
5. Quesenberry PJ, Aliotta J, Deregibus MC, Camussi G. Role of extracellular RNA-carrying vesicles in cell differentiation and reprogramming. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:153.
6. Jankowski RJ, Deasy BM, Huard J. Muscle-derived stem cells. *Gene Ther* 2002 May;9(10):642–7.
7. Albersen M, Kendirci M, Van der Aa F, Hellstrom WJG, Lue TF, Spees JL. Multipotent Stromal Cell Therapy for Cavernous Nerve Injury-Induced Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2011 Dec 6;9(2):385–403.
8. Gimble JM, Bunnell BA, Frazier T, Rowan B, Shah F, Thomas-Porch C, et al. Adipose-derived stromal/stem cells: a primer. *Organogenesis* 2013 Jan;9(1):3–10.
9. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *STEM CELLS* 2006 May;24(5):1294–301.
10. Casteilla L. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *WJSC* 2011;3(4):25.
11. Weyne E, Mulhall J, Albersen M. Molecular Pathophysiology of Cavernous Nerve Injury and Identification of Strategies for Nerve Function Recovery After Radical Prostatectomy. *Curr Drug Targets* 2015.
12. Bochinski D, Lin GT, Nunes L, Carrion R, Rahman N, Lin C-S, et al. The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernous nerve injury. *BJU International. Blackwell Science Ltd*; 2004 Oct;94(6):904–9.
13. Kendirci M, Trost L, Bakondi B, Whitney MJ, Hellstrom WJG, Spees JL. Transplantation of Nonhematopoietic Adult Bone Marrow Stem/Progenitor Cells Isolated by p75 Nerve Growth Factor Receptor Into the Penis Rescues Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *J Urol* 2010 Oct;184(4):1560–6.
14. Albersen M, Fandel TM, Lin G, Wang G, Banie L, Lin C-S, et al. Injections of Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Stem Cell Lysate Improve Recovery of Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *J Sex Med* 2010 Jun 17;7(10):3331–40.
15. Zhang H, Yang R, Wang Z, Lin G, Lue TF, Lin C-S. Adipose Tissue-Derived Stem Cells Secrete CXCL5 Cytokine with Neurotrophic Effects on Cavernous Nerve Regeneration. *J Sex Med* Blackwell Publishing Inc; 2010 Nov 29;8(2):437–46.
16. Lin G, Qiu X, Fandel T, Banie L, Wang G, Lue TF, et al. Tracking intracavernously injected adipose-derived stem cells to bone marrow. *Int J Impot Res*. 2011 Jul 28;23(6):268–75.

RÉFÉRENCES

17. Fandel TM, Albersen M, Lin G, Qiu X, Ning H, Banie L, *et al.* Recruitment of Intracavernously Injected Adipose-Derived Stem Cells to the Major Pelvic Ganglion Improves Erectile Function in a Rat Model of Cavernous Nerve Injury. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):201–10.
18. Bivalacqua TJ, Deng W, Kendirci M, Usta MF, Robinson C, Taylor BK, *et al.* Mesenchymal stem cells alone or ex vivo gene modified with endothelial nitric oxide synthase reverse age-associated erectile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 Mar;292(3):H1278–90.
19. Abdel Aziz MT, El-Haggar S, Mostafa T, Atta H, Fouad H, Mahfouz S, *et al.* Effect of mesenchymal stem cell penile transplantation on erectile signaling of aged rats. *Andrologia* 2010 Jun;42(3):187–92.
20. Garcia MM, Fandel TM, Lin G, Shindel AW, Banie L, Lin C-S, *et al.* Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells. *J Sex Med* 2010 Jan;7(1 Pt 1):89–98.
21. Qiu X, Lin H, Wang Y, Yu W, Chen Y, Wang R, *et al.* Intracavernous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells restores erectile function of streptozocin-induced diabetic rats. *J Sex Med.* 2011 Feb;8(2):427–36.
22. Huang Y-C, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, Lin G, Harraz AM, *et al.* The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemia-associated erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med* 2010 Apr;7(4 Pt 1):1391–400.
23. Bahk JY, Jung JH, Han H, Min SK, Lee YS. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases. *Exp Clin Transplant* 2010 Jun;8(2):150–60.
24. Yiou R, Hamidou L, Birebent B, Bitari D, Lecorvoisier P, Contremoulins I, *et al.* Safety of Intracavernous Bone Marrow-Mononuclear Cells for Postradical Prostatectomy Erectile Dysfunction: An Open Dose-Escalation Pilot Study. *Eur Urol* 2016 Jun;69(6):988–91.
25. Weyne E, Castiglione F, Van der Aa F, Bivalacqua TJ, Albersen M. Landmarks in erectile function recovery after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol* 2015 Apr 14;12(5):289–97.

AFFILIATIONS

- ¹ Laboratory for Experimental Urology, Department of Development and Regeneration, KU Leuven and University Hospitals, Leuven, Belgium
- ² Department of Urology, KU Leuven and University Hospitals, Leuven, Belgium

CORRESPONDANCE

Dr. EMMANUEL WEYNE

KUL
University Hospitals
Department of Urology
campus Gasthuisberg
Herestraat 49
B-3000 Leuven

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

Forxiga®	Prix public TVA incluse
Forxiga® 10 mg 28 compr.	45,76 €
Forxiga® 10 mg 98 compr.	141,51 €



forxiga
(dapagliflozine)

UNE NOUVELLE FAÇON DE
CONTRÔLER L'HYPERGLYCÉMIE
AVEC DES BÉNÉFICES ADDITIONNELS*, 1-5



Réduction puissante
de l'HbA_{1c}^{1,2,3,4}



Perte de poids¹



Diminution de
la pression artérielle¹

Bénéfices additionnels*

> 1.000.000
AVEC
forxiga
(dapagliflozine)
de patients traités

NS-Approval ID 1.008.840 - Rev. date 09/2016

▼ 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 MÉDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Forxiga 5 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec «5» gravé sur une face et «1427» gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'environ 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec «10» gravé sur une face et «1428» gravé sur l'autre face. 4. DONNÉES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques: Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, 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. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant 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 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. Posologie et mode d'administration: Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). Populations particulières: Insuffisance rénale. L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (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, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du 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 et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun n'est révélé dosépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo*. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{1,2,3}; Infection des voies urinaires^{1,2,3}; Infection fongique¹. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisée avec SU ou insuline)¹; Peu fréquent¹: Déplétion volumique^{1,2,3}; Soif¹. Rare: Acidocétose diabétique¹; Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastrointestinales: Peu fréquent¹: Constipation¹; Sécheresse buccale¹. Classe de systèmes d'organes: Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur dorsale. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Dysurie; Polyurie¹. Peu fréquent¹: Nycturie¹; Altération de la fonction rénale^{1,2}. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent¹: Prurit vulvo vaginal¹; Prurit génital¹. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent: Augmentation de l'hématocrite¹; Diminution de la clairance rénale de la créatinine¹; Dyslipidémie¹. Peu fréquent¹: Élévation de la créatininémie^{1,2}; Élévation de l'urémie¹; Perte de poids¹. *Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés pré-définis: infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ¹Infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia coli, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ²La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés pré-définis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. ³La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. ⁴La 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%. Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. ⁵Rapportés 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. ⁶Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2% des sujets et > 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glibépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glibépiride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glibépiride (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline et, chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Déplétion volumique: Des effets associés à une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont séparées de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). 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 patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. 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/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe > 30 et < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble 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 dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients 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 patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients 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 mutagenicité 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 supérieure à 1 pour certaines 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 patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7% des patients traités par dapagliflozine et 3,8% des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). 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 patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Hortas, 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 MARCHÉ: AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Forxiga 5 mg; EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg; EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



Références: 1. RCP Forxiga®, dernière version. - 2. Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015; 38:140-149. - 3. Bailey C, Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends in Pharmacological Sciences, February 2011, Vol. 32, No. 2. - 4. Wright EM, Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280:F10-18. - 5. Gerich, JE, Diabetes Obes Metab 2000; 2:345-50. - 6. IMS Health data, March 2016. Forxiga® n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. ¹ versus placebo.

AstraZeneca



Atozet 10mg/10mg: € 133,64
Atozet 10mg/20mg: € 143,46
Atozet 10mg/40mg: € 143,46
Atozet 10mg/80mg: € 143,46

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²

LDL-C: 'low density' lipoprotéine-cholesterol CV: cardiovasculaire

Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

Références: 1) SmPC Atozet. 2) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notable: Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires** L'administration de ATOZET se fera soit \geq 2 heures avant ou \geq 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été évaluées (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les fréquences sont définies comme suit: 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) et très rare (< 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes / Effets indésirables / Fréquence. **Infections et infestations:** Grippe: Peu fréquent. **Affections psychiatriques:** Dépression, insomnie, troubles du sommeil: Peu fréquent. **Affections du système nerveux:** Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies: Peu fréquent. **Affections cardiaques:** Bradycardie sinusale: Peu fréquent. **Affections vasculaires:** Bouffées vasomotrices: Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Dyspnée: Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales:** Diarrhée: Fréquent; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique: Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Acné, urticaire: Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** Myalgies: Fréquent; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités: Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Asthénie, fatigue, malaise, oedème: Peu fréquent. **Investigations:** Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids: Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine: **Infections et infestations:** rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique:** thrombopénie. **Affections du système immunitaire:** hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques:** cauchemars. **Troubles du système nerveux:** hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires:** vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires:** hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux:** pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires:** hépatite, cholélithiase, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:** alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrótique à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein:** gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** douleur thoracique, algies, oedème périphérique, pyrexie. **Investigations:** leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4); diabète de type II: la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **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: **en 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@afg-afmps.be), **au 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>) **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés: BE465795; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés: BE465804; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés: BE465813; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés: BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance:** sur prescription médicale.

CARD-1187760-0000, date de la dernière révision: 06/2016



MSD Belgium sprl
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles
www.msd-belgium.be