

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 18

14 janvier 2019

ML
1561

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Baloxavir marboxil (<i>Xofluza</i>) dans le traitement de la grippe	p. 145
Rivaroxaban (<i>Xarelto</i>) et aspirine en prévention secondaire des événements cardiovasculaires.....	p. 148
Cyclosilicate de zirconium sodique (<i>Lokelma</i>) contre l'hyperkaliémie.....	p. 149
Angiotensine II (<i>Giapreza</i>) dans le choc septique.....	p. 151
Clarification : Prise en charge des symptômes de sevrage des opioïdes	p. 152
Aprépitant i.v. (<i>Cinvanti</i>) contre la nausée et les vomissements induits par la chimiothérapie	en ligne
<i>Juluca</i> – Une bithérapie complète dans le traitement du VIH	en ligne

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 19 (ML 1561)

14 janvier 2019

ML
1561

DANS CE NUMÉRO

Baloxavir marboxil (<i>Xofluza</i>) dans le traitement de la grippe	p. 145
Rivaroxaban (<i>Xarelto</i>) et aspirine en prévention secondaire des événements cardiovasculaires	p. 148
Cyclosilicate de zirconium sodique (<i>Lokelma</i>) contre l'hyperkaliémie	p. 149
Angiotensine II (<i>Giapreza</i>) dans le choc septique	p. 151
Clarification : Prise en charge des symptômes de sevrage des opioïdes	p. 152
Aprépitant i.v. (<i>Cinvanti</i>) contre la nausée et les vomissements induits par la chimiothérapie	en ligne
Juluca – Une bithérapie complète dans le traitement du VIH	en ligne

Baloxavir marboxil (*Xofluza*) dans le traitement de la grippe

La FDA a homologué le baloxavir marboxil (*Xofluza* – Shionogi/Genentech; non homologué au Canada), le premier inhibiteur de la polymérase acide endonucléase, pour le traitement oral à dose unique de la grippe aiguë non compliquée chez les patients de ≥ 12 ans. Le baloxavir est le premier médicament doté d'un nouveau mode d'action à avoir reçu l'homologation dans le traitement de la grippe depuis presque 20 ans.

TRAITEMENT STANDARD – Les inhibiteurs de la neuraminidase, qui sont actifs contre les virus de la grippe de types A et B, sont les médicaments de choix depuis de nombreuses années dans le traitement et la prévention de la grippe. Ils sont plus efficaces lorsqu'ils sont pris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes¹. L'oseltamivir *per os* (*Tamiflu* et génériques) et le zanamivir en inhalation (*Relenza*) sont homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement et la prévention de la grippe. Le péramivir i.v. (*Rapivab*) est homologué par Santé Canada (mais pas encore commercialisé) et la FDA exclusivement dans le traitement de la grippe. Les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont pas homologués chez les patients hospitalisés ou gravement malades. Chez ces patients, les CDC recommandent d'administrer l'oseltamivir par voie orale ou par sonde nasogastrique; le péramivir i.v. doit

Résumé : Baloxavir marboxil (*Xofluza*)

- ▶ Premier inhibiteur de la polymérase acide endonucléase
- ▶ Homologué par la FDA dans le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients de ≥ 12 ans de ≥ 40 kg
- ▶ Traitement à dose unique par voie orale
- ▶ Doit être administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes (plus efficace si administré dans les 24 heures)
- ▶ Actif contre les virus de la grippe de types A et B
- ▶ Raccourcit d'environ un jour la durée des symptômes de grippe (semblable à l'oseltamivir) dans les cas de grippe non compliquée
- ▶ Bien toléré; semble causer moins de nausées et de vomissements que l'oseltamivir
- ▶ Ne doit pas être pris avec des produits laitiers ni médicaments contenant des cations polyvalents, comme les laxatifs ou les anti-acides
- ▶ Réduit la charge virale plus rapidement que l'oseltamivir, mais on ignore s'il réduit la transmission du virus aux contacts non infectés
- ▶ Efficacité non établie dans le traitement des patients hospitalisés pour grippe grave
- ▶ Des substitutions d'acides aminés associées à une réduction de la sensibilité au baloxavir se sont produites après une dose unique

être envisagé chez les patients qui ne peuvent pas prendre l'oseltamivir².

Pour la saison de la grippe 2018-2019, les CDC recommandent l'oseltamivir, le zanamivir, le péramivir ou le baloxavir dans le traitement des patients ambulatoires atteints de grippe aiguë non compliquée. Pour la saison de la grippe 2018-2019, Santé Canada recommande d'envisager l'oseltamivir, le zanamivir ou le péramivir pour réduire la morbidité et la mortalité liées à la grippe, surtout chez les personnes qui présentent un risque élevé ou qui sont gravement malades.

MODE D'ACTION – L'endonucléase dépendante de la coiffe contenue dans la sous-unité protéique de la polymérase acide du virus de la grippe est nécessaire à la transcription de l'ARN messager viral. L'acide de baloxavir, soit la forme active du promédicament baloxavir marboxil, inhibe l'activité de l'endonucléase dépendante de la coiffe, ce qui bloque la réplication virale³. Le baloxavir est actif contre les types A et B du virus de la grippe.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de la polymérase acide endonucléase
Présentation	Comprimés à 20 et 40 mg
T _{max}	4 heures
Métabolisme	UGT1A3 (majeur); CYP3A4 (mineur)
Élimination	Selles (80,1 %); urine (14,7 %)
Demi-vie	79,1 heures (plage : 49-91 heures) ¹

1. H Koshimichi et coll. Clin Drug Investig 2018 October 4 (epub).

Tableau 2. Résultats des études cliniques : baloxavir marboxil dans le traitement de la grippe non compliquée

Étude	Délai médian avant l'atténuation des symptômes ¹	Réduction médiane de la charge virale (log ₁₀ DICT ₅₀ /mL) ²	Délai médian avant l'arrêt de la dissémination virale	Incidence des complications liées aux antibiotiques	Incidence des complications liées à la grippe
Grippe non compliquée, 12-64 ans³					
CAPSTONE-1⁴ (N = 1064)⁵					
Baloxavir marboxil à 40 mg une fois ⁶	53,7 heures ⁷	4,8 ⁸	24 heures ⁸	3,5 %	N.R.
Oseltamivir à 75 mg 2 f.p.j. x 5 jours	53,8 heures	2,8	72 heures	2,4 %	N.R.
Placebo	80,2 heures	1,3	96 heures	4,3 %	N.R.
À risque de complications, ≥ 12 ans⁹					
CAPSTONE-2¹⁰ (N = 1163)⁵					
Baloxavir marboxil à 40 mg une fois ⁶	73,2 heures ⁷	N.R.	48 heures ⁸	3,4 % ⁷	2,8 % ⁷
Oseltamivir à 75 mg 2 f.p.j. x 5 jours	80,1 heures	N.R.	96 heures	N.R.	N.R.
Placebo	102,3 heures	N.R.	96 heures	7,5 %	10,4 %

N.R. : paramètre d'évaluation non rapporté; DICT₅₀ : 50 % de la dose infectieuse en culture tissulaire

1. Paramètre d'évaluation principal. Délai médian avant l'atténuation des symptômes, défini comme l'intervalle de temps entre le début du traitement à l'étude et le moment où les 7 symptômes liés à la grippe (toux, mal de gorge, céphalées, congestion nasale, fièvre ou frissons, douleur articulaire ou musculaire, et fatigue) ont été évalués par les patients comme étant absents ou légers pendant au moins 21,5 heures dans l'étude CAPSTONE-1. Délai médian avant l'atténuation des symptômes de grippe pendant au moins 24 heures dans l'étude CAPSTONE-2.
2. Réduction médiane de la charge virale infectieuse entre le départ et 1 jour après le début du traitement.
3. Patients en bonne santé atteints de grippe non compliquée. Les patients de 12 à 19 ans ont été répartis aléatoirement pour recevoir le baloxavir ou un placebo; les patients de 20 à 64 ans ont été répartis aléatoirement pour recevoir le baloxavir, l'oseltamivir ou un placebo.
4. FG Hayden et coll. N Engl J Med 2018; 379:913.
5. Nombre de patients atteints de grippe confirmée inclus dans la population en intention de traiter.
6. Dose unique de 80 mg chez les patients de ≥ 80 kg.
7. $p < 0,05$ c. placebo.
8. $p < 0,05$ c. placebo et oseltamivir.
9. Les facteurs de risque de complications de la grippe étaient asthme, maladie pulmonaire chronique, maladie cardiaque, obésité morbide et âge ≥ 65 ans.
10. MG Ison et coll. Abstract LB16. Présenté à l'ID Week, San Francisco, CA, 3-7 octobre 2018.

ESSAIS CLINIQUES – Dans une étude à double insu et contrôlée par placebo et témoin actif (CAPSTONE-1), 1436 patients en bonne santé de 12 à 64 ans atteints de grippe non compliquée, qui étaient symptomatiques depuis ≤ 48 heures, ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose unique de baloxavir, un traitement de 5 jours par l'oseltamivir (les patients de 20 à 64 ans seulement) ou un placebo. Parmi les 1064 patients atteints de grippe confirmée, le traitement par le baloxavir a réduit d'environ 26,5 heures la durée des symptômes de grippe comparativement au placebo; le délai médian avant la disparition des symptômes était semblable sous le baloxavir et l'oseltamivir. Le délai avant le soulagement des symptômes était plus court chez les patients qui avaient reçu le médicament dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes (~60 % des patients de l'étude) que chez les patients qui avaient reçu le médicament plus tard. La charge virale s'est abaissée plus rapidement et la durée médiane de détection du virus était plus courte chez les patients sous le baloxavir que chez les patients sous l'oseltamivir ou le placebo⁴. Les résultats de l'étude CAPSTONE-1 sont résumés au Tableau 2.

Dans une autre étude à double insu (CAPSTONE-2; disponible sous forme de résumé seulement), 2184 patients de ≥ 12 ans à risque accru de complications de la grippe (p. ex. asthme, maladie pulmonaire chronique, âge ≥ 65 ans) ont été répartis aléatoirement pour recevoir le baloxavir, l'oseltamivir ou un placebo. Parmi 1163 patients atteints de grippe confirmée, 47,9 % étaient infectés par le virus de la grippe de type A(H3N2) et 41,6 % par le virus de type B. Le baloxavir a réduit d'environ 29,1 heures la durée des symptômes de grippe par rapport au placebo. Chez les patients infectés par le virus de type B, le délai médian avant l'amélioration des symptômes de grippe a été significativement plus court sous le baloxavir que sous le placebo ou l'oseltamivir⁵. Les résultats de l'étude CAPSTONE-2 sont résumés au Tableau 2.

Il n'existe pas de données relatives à l'efficacité du baloxavir chez les patients hospitalisés en raison d'une grippe grave.

AVEC LES INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE – Des études *in vitro* ont rapporté une activité antivirale synergique à l'emploi du baloxavir et des inhibiteurs de la neuraminidase, y compris l'oseltamivir⁶. Reste à déterminer si l'association de ces médicaments améliore les résultats cliniques ou réduit l'émergence de résistances.

RÉSISTANCE – Le baloxavir est actif contre les souches du virus de la grippe de type A résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase, y compris les souches A(H1N1), A(H5N1), A(H3N2) et les virus du type B. Des virus de la grippe du type A présentant des substitutions d'acides aminés liées à une sensibilité réduite au baloxavir ont été rapportées chez 9,7 % des patients de l'étude CAPSTONE-1⁴. L'oseltamivir est actif contre les souches du virus de la grippe ayant une sensibilité réduite au baloxavir.

EFFETS INDÉSIRABLES – Le baloxavir a été bien toléré dans le cadre des études cliniques. L'incidence de nausées et de vomissements semble plus faible sous le baloxavir que sous l'oseltamivir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La coadministration d'antiacides, de laxatifs, de suppléments ou d'autres médicaments contenant des cations polyvalents (calcium, aluminium, fer, magnésium, sélénium ou zinc) peut abaisser les concentrations sériques du baloxavir et doit donc être évitée. Tout comme les inhibiteurs de la neuraminidase, le baloxavir pourrait inhiber la réplication du virus de la grippe vivant atténué contenu dans le vaccin à administration intranasale (*FluMist Quadrivalent*) et par conséquent en réduire l'efficacité.

Tableau 3. Médicaments antiviraux dans le traitement de la grippe saisonnière chez les adultes

Médicament	Présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹⁴
Inhibiteurs de la neuraminidase				
Oseltamivir ² – générique <i>Tamiflu</i> (Hoffmann-La Roche; Genentech aux É.-U.)	caps. à 30, 45, 75 mg ³ ; susp. orale de 6 mg/mL ¹⁵	75 mg PO 2 f.p.j. x 5 jours ^{4,5,6}	93,30 \$ 152,00	31,20 \$ 44,20
Péramivir – <i>Rapivab</i> (BioCryst)	fliales à usage unique de 200 mg/20 mL	600 mg IV une fois ^{6,7,8}	950,00	P.E.C.
Zanamivir ^{2,9} – <i>Relenza</i> (GSK)	5 mg/coque pour inhalation ¹⁰	2 inhalations 2 f.p.j. x 5 jours ¹¹	59,00	39,20
Inhibiteur de la polymérase acide endonucléase				
Baloxavir marboxil – <i>Xofluza</i> (Shionogi/Genentech)	co. à 20, 40 mg dans des plaquettes alvéolées à 2 co.	40- < 80 kg : 40 mg une fois ¹² ≥ 80 kg : 80 mg une fois ¹²	150,00 ¹³	N.H.C.

P.E.C. : pas encore commercialisé; N.H.C. : non homologué au Canada

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours par capsules d'oseltamivir ou par zanamivir, ou pour une dose unique de péramivir ou de baloxavir marboxil à la dose thérapeutique habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Aussi homologué par Santé Canada et la FDA en prophylaxie de la grippe.
- Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé à un liquide épais et sucré pour masquer l'amertume, puis consommé immédiatement.
- Homologué par Santé Canada chez les enfants de ≥ 1 an (homologué par la FDA chez les nourrissons de ≥ 2 semaines à < 1 an) à une dose de 3 mg/kg; les CDC recommandent la même dose chez les nouveau-nés de < 2 semaines. L'*American Academy of Pediatrics* recommande une dose de 3,5 mg/kg chez les nourrissons de 9 à 11 mois, selon les résultats d'une étude ayant montré qu'il est nécessaire d'administrer une dose plus forte pour atteindre l'exposition cible dans cette tranche d'âge (DW Kimberlin et coll. *J Infect Dis* 2013; 207:709). Les doses homologuées par Santé Canada et la FDA en fonction du poids des enfants de 1 à 12 ans sont : ≤ 15 kg : 30 mg; de 15,1 à 23 kg : 45 mg; de 23,1 à 40 kg : 60 mg; ≥ 40,1 kg : 75 mg. La dose chez les patients de ≥ 13 ans est de 75 mg. Consulter les recommandations des CDC (www.cdc.gov/flu) pour connaître les directives sur le traitement des prématurés.
- Ajustements de la dose d'oseltamivir selon la fonction rénale chez les adultes et les enfants de > 40 kg (recommandés par les CDC) : ClCr > 30-60 mL/min : 30 mg 2 fois par jour; ClCr > 10-30 mL/min : 30 mg 1 fois par jour; hémodialyse : 30 mg après chaque séance (le traitement peut être mis en route immédiatement si les symptômes de la grippe se déclarent entre les séances d'hémodialyse); dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : 30 mg après l'échange; néphropathie terminale sans hémodialyse : non recommandé.
- Un traitement prolongé par l'oseltamivir (p. ex. 10 jours) est souvent utilisé chez les patients hospitalisés, gravement malades ou immunodéprimés. L'oseltamivir peut être administré par sonde orogastrique ou nasogastrique chez les patients qui sont incapables d'avaler les gélules. Le péramivir i.v. (pendant au moins 5 jours) peut être envisagé chez les patients qui ne peuvent pas prendre l'oseltamivir.
- La posologie chez les enfants de 2 à 12 ans est de 12 mg/kg (jusqu'à 600 mg). La posologie chez les patients de ≥ 13 ans est de 600 mg. Homologué par Santé Canada chez les patients de ≥ 18 ans.
- Ajustements de la dose de péramivir selon la fonction rénale chez les adultes et les enfants de 2 à 12 ans : ClCr 30-49 mL/min : 4 mg/kg 1 fois; ClCr 10-29 mL/min : 2 mg/kg 1 fois. Chez les patients de ≥ 13 ans : ClCr 30-49 mL/min : 200 mg 1 fois; ClCr 10-29 mL/min : 100 mg 1 fois; hémodialyse : administrer la dose (basée sur la ClCr) après la séance d'hémodialyse. Ajustements de la dose de péramivir selon la fonction rénale chez les patients de ≥ 18 ans au Canada : ClCr 30-49 mL/min : 200 mg 1 fois; ClCr 10-29 mL/min : 100 mg 1 fois; hémodialyse : administrer la dose (basée sur la ClCr) après la séance d'hémodialyse.
- Le zanamivir par inhalation n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie respiratoire sous-jacente telle que l'asthme ou la MPOC, ou chez les patients atteints de grippe grave, y compris les patients hospitalisés. Il est contre-indiqué chez les patients allergiques aux protéines du lait.
- Conditionné dans des emballages contenant 5 disques *Rotadisk* (chaque *Rotadisk* contient 4 coques de 5 mg du médicament actif dans un excipient à base de lactose) et un dispositif d'inhalation *Diskhaler*. Le zanamivir ne doit pas être utilisé dans un nébuliseur.
- La même dose est homologuée par Santé Canada et la FDA chez les enfants de ≥ 7 ans.
- Homologué par la FDA chez les patients de ≥ 12 ans.
- Selon le fabricant, il existe des coupons pouvant réduire à 30 \$ la somme devant être déboursée par certains patients assurés ou à 90 \$ chez certains patients non assurés.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours par capsules d'oseltamivir ou par zanamivir, ou pour une dose unique de péramivir à la dose thérapeutique habituelle chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2018).
- La suspension orale générique n'est pas commercialisée au Canada.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – On ne dispose d'aucune donnée relative à l'emploi du baloxavir chez les femmes enceintes. Aucun effet embryofœtal n'a été observé lorsque des rates portantes ont été exposées à des concentrations de baloxavir plus élevées que celle atteintes chez l'homme avec la dose maximale recommandée. Chez des lapines ayant reçu des doses maternelles toxiques, des variations du squelette fœtal ayant entraîné des avortements ont été observées dans 2 des 19 gestations.

Il n'existe pas de données concernant la présence de baloxavir dans le lait maternel, ni sur ses effets sur le nourrisson allaité ou la production du lait. Le baloxavir a été détecté dans le lait de rates qui allaitaient à des concentrations plus élevées que celles détectées dans le plasma.

Les CDC ne recommandent pas le baloxavir chez les femmes enceintes ou qui allaitent. L'oseltamivir est le traitement antiviral de choix chez les femmes enceintes ou qui allaitent aux prises avec une grippe confirmée ou soupçonnée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Xofluza* est conditionné en plaquettes alvéolées contenant deux comprimés à 20 ou à 40 mg. La posologie recommandée chez les patients de

≥ 12 ans et de 40 à < 80 kg est d'une dose unique de 40 mg (deux comprimés à 20 mg); chez les patients de ≥ 80 kg, une dose unique de 80 mg (deux comprimés à 40 mg) est recommandée. Le traitement doit être entrepris dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes. *Xofluza* peut être administré avec ou sans nourriture, mais il faut éviter de le prendre avec des produits laitiers, des boissons enrichies de calcium, ou des laxatifs, antiacides ou suppléments oraux contenant des cations polyvalents.

CONCLUSION – Une dose unique du nouvel inhibiteur de la polymérase acide endonucléase baloxavir marboxil (*Xofluza*; non homologué au Canada), prise dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes peut réduire d'environ un jour la durée des symptômes de grippe chez les patients atteints de grippe aiguë non compliquée. Une dose de baloxavir semble être aussi efficace qu'un traitement de 5 jours par l'oseltamivir (*Tamiflu* et génériques) pour réduire la durée des symptômes et pourrait causer moins de nausées et vomissements. On ignore si le baloxavir est efficace pour traiter les patients hospitalisés en raison d'une grippe grave. Des substitutions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au baloxavir se sont produites après un traitement à dose unique. ■

1. Antiviraux contre la grippe saisonnière 2017-2018. Lettre Médicale 2018; 41:163.
2. CDC. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Consulté le 20 novembre 2018.
3. T Noshi et coll. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. Antiviral Res 2018; 160:109.
4. FG Hayden et coll. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. N Engl J Med 2018; 379:913.
5. MG Ison et coll. Phase 3 trial of baloxavir marboxil in high risk influenza patients (CAPSTONE-2 Study). Presented at ID Week, San Francisco, CA, Oct 3-7, 2018. Abstract LB16. Accessible à : <https://academic.oup.com/ofid/advance-article/doi/10.1093/ofid/ofy229/5106901>. Consulté le 20 novembre 2018.
6. K Mitsutaka et coll. Synergistic antiviral activity of S-033188/S-033447, a novel inhibitor of influenza virus cap-dependent endonuclease, in combination with neuraminidase inhibitors in vitro. Open Forum Infect Dis 2017; 4:S371.

► Rivaroxaban (Xarelto) et aspirine en prévention secondaire des événements cardiovasculaires

Santé Canada et la FDA ont homologué une nouvelle présentation à 2,5 mg de l'inhibiteur direct du facteur Xa rivaroxaban (Xarelto – Bayer; Janssen aux É.-U.) en association avec l'aspirine à faible dose pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique chronique. Le rivaroxaban est le premier anticoagulant oral direct à recevoir l'homologation dans cette indication. Il a déjà été homologué pour la prévention et le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) ou de l'embolie pulmonaire (EP) ainsi qu'en prévention des AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire^{1,2}.

PRÉVENTION SECONDAIRE – La plupart des experts cliniciens recommandent 81 à 162 mg/jour d'aspirine indéfiniment chez les patients atteints d'athérosclérose (à l'exception des patients allergiques à l'aspirine ou qui présentent un risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale)³. Une méta-analyse de 16 études de prévention secondaire a montré qu'en comparaison d'un placebo, l'aspirine à faible dose réduisait l'incidence annuelle d'événements vasculaires graves (6,7 c. 8,2 %), d'AVC (2,1 c. 2,5 %) et d'événements coronariens (4,3 c. 5,3 %); ces différences étaient toutes statistiquement significatives⁴.

ESSAIS CLINIQUES – Dans une étude à double insu (COMPASS), 27 395 patients atteints de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique stable ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'aspirine à 100 mg une fois par jour, le rivaroxaban à 5 mg deux fois par jour ou la bithérapie par le rivaroxaban à 2,5 mg deux fois par jour et l'aspirine à 100 mg une fois par jour. Les patients ayant subi un AVC récent ou qui présentaient des antécédents d'AVC hémorragique ou lacunaire, d'insuffisance cardiaque grave ou de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 15 mL/min, ainsi que les patients à risque hémorragique accru (y compris ceux sous bithérapie antiplaquettaire, anticoagulants ou autres antithrombotiques) ont été exclus de l'étude⁵.

Tableau 1. Indications et posologies du rivaroxaban

Indications homologuées par Santé Canada et la FDA	Posologie habituelle chez les adultes
Réduction du risque d'AVC et d'embolie systémique dans les cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ²	20 mg PO 1 f.p.j. CrCl ≤ 50 mL/min : 15 mg PO 1 f.p.j. ³
Traitement de la TVP ou de l'EP	15 mg PO 2 f.p.j. pendant 21 jours, puis 20 mg 1 f.p.j. CrCl < 30 mL/min : éviter l'emploi ³
Réduction du risque de récurrence de TVP ou d'EP après ≥ 6 mois sous anticoagulation standard	10 mg PO 1 f.p.j. ⁴ CrCl < 30 mL/min : éviter l'emploi ³
Prophylaxie de la TVP après l'arthroplastie de la hanche ou du genou ⁵	10 mg PO 1 f.p.j. pendant 35 jours après l'arthroplastie de la hanche ou 14 jours (12 jours aux É.-U.) après l'arthroplastie du genou CrCl < 30 mL/min : éviter l'emploi ³
Réduction du risque d'événements CV majeurs dans les cas chroniques de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique ⁶	2,5 mg PO 2 f.p.j. ¹ Pas d'ajustement posologique nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale ³

AVC : accident vasculaire cérébral; TVP : thrombose veineuse profonde; EP : embolie pulmonaire; CV : cardiovasculaire

1. Plus aspirine à raison de 75-100 mg PO 1 fois par jour.
2. Indiqué au Canada en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire pour lesquels l'anticoagulation est appropriée.
3. Au Canada, il est recommandé d'éviter le rivaroxaban lorsque la ClCr est < 15 mL/min.
4. La dose recommandée au Canada pour réduire le risque de récurrence de la TVP/EP est de 10-20 mg PO 1 f.p.j., en fonction du risque individuel.
5. Indiqué au Canada en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux après l'arthroplastie de la hanche ou du genou.
6. Indiqué au Canada pour réduire le risque d'AVC, d'infarctus du myocarde et de décès d'origine cardiovasculaire, et en prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients atteints de coronaropathie avec ou sans artériopathie périphérique.

Un paramètre d'évaluation composé de décès d'origine cardiovasculaire, d'AVC ou d'infarctus du myocarde (paramètre d'évaluation principal) a été observé chez significativement moins de patients sous l'association rivaroxaban/aspirine que sous l'aspirine seule (4,1 c. 5,4 %). La différence entre les patients sous le rivaroxaban et sous l'aspirine en monothérapie n'était pas statistiquement significative (4,9 c. 5,4 %). Il y a eu 313 décès dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 378 dans le groupe aspirine seule (3,4 c. 4,1 %), une différence statistiquement significative. L'étude a été interrompue après un suivi moyen de 23 mois, lorsque l'analyse intérimaire a montré que la bithérapie par le rivaroxaban et l'aspirine était supérieure à l'aspirine ou le rivaroxaban en monothérapie pour réduire l'incidence du paramètre d'évaluation principal. Les études interrompues prématurément pour des raisons d'efficacité pourraient surestimer l'effet du traitement.

Parmi les 7470 patients de l'étude atteints d'artériopathie périphérique, l'incidence des événements majeurs des membres, y compris les amputations majeures, est passée de 60 (2 %) sous l'aspirine seule à 32 (1 %) sous l'association rivaroxaban/aspirine⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude COMPASS, des hémorragies majeures (principalement gastro-intestinales) sont survenues chez significativement plus de patients sous la bithérapie que sous l'aspirine seule (3,1 c. 1,9 %).

On n'a observé aucune augmentation significative des hémorragies intracrâniennes ou mortelles sous la bithérapie. Les patients ayant pris le rivaroxaban seulement ont présenté significativement plus d'AVC hémorragiques que les patients ayant pris l'aspirine seule (27 [0,3 %] c. 10 [0,1 %]).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le rivaroxaban est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp). L'emploi concomitant de médicaments inhibant à la fois la P-gp et le CYP3A4 peut augmenter les concentrations sériques du rivaroxaban et par conséquent le risque hémorragique; il est donc contre-indiqué. L'administration concomitante de médicaments qui sont à la fois des inducteurs de la P-gp et des inducteurs puissants du CYP3A4 pourrait diminuer les concentrations sériques du rivaroxaban et donc son efficacité; elle est également contre-indiquée^{7,8}.

POSOLOGIE ET COÛT – La dose recommandée de rivaroxaban pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique chronique est de 2,5 mg deux fois par jour en association avec 75 à 100 mg d'aspirine une fois par jour. Le prix au détail (sans assurance) de 60 comprimés de rivaroxaban à 2,5 mg est d'environ 90 \$CA (500 \$US). Le prix de 30 comprimés à 81 mg d'aspirine en vente libre est d'environ 1,60 \$CA (2,50 \$US).

CONCLUSION – Dans une vaste étude randomisée et contrôlée, une faible dose de l'anticoagulant oral direct rivaroxaban (*Xarelto*) deux fois par jour associée à une faible dose unique quotidienne d'aspirine s'est montrée plus efficace que l'aspirine seule pour prévenir les événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints d'athérosclérose stable, mais l'association a causé significativement plus d'hémorragies majeures, surtout gastro-intestinales. La question de savoir si le bienfait de la bithérapie surpasse l'inconvénient d'avoir à prendre deux doses quotidiennes d'un second médicament coûteux qui a plus tendance à causer des saignements et à interagir avec d'autres médicaments est discutable. ■

1. Médicaments pour le traitement et la prévention de la thromboembolie veineuse. Lettre Médicale 2018; 41:203.
2. Quel anticoagulant oral choisir dans le traitement de la fibrillation auriculaire? Lettre Médicale 2016; 40:7.
3. R Jones et coll. Clinician guide to the ABCs of primary and secondary prevention of atherosclerotic vascular disease. American College of Cardiology. April 2, 2018. Accessible à : www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/03/30/18/34/clinician-guide-to-the-abcs. Consulté le 20 novembre 2018.
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373:1849.
5. JW Eikelboom et coll. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377:1319.
6. SS Anand et coll. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 391:219.
7. Drug Interactions from The Medical Letter. Accessible à : <https://secure.medicalletter.org/druginteractions>.
8. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2017 September 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

Cyclosilicate de zirconium sodique (*Lokelma*) contre l'hyperkaliémie

La FDA a homologué le cyclosilicate de zirconium sodique (*Lokelma* – AstraZeneca; non homologué au Canada), un chélateur du potassium par voie orale qui échange l'hydrogène et le sodium contre le potassium dans la lumière intestinale, pour le traitement de l'hyperkaliémie ne menaçant pas le pronostic vital chez les adultes. Le cyclosilicate de zirconium sodique (CZS) est le troisième médicament à recevoir l'homologation dans cette indication; le sulfonate de polystyrène sodique et le patiromère (*Veltassa*)¹ ont déjà été homologués. Au Canada, le patiromère a reçu l'homologation, mais n'est pas encore commercialisé, et les sulfonates de polystyrène sodique et calcique sont aussi commercialisés.

HYPERKALIÉMIE – Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont la néphropathie, le diabète et l'insuffisance cardiaque. Le risque est accru à l'emploi d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), les inhibiteurs directs de la rénine et les antagonistes de l'aldostérone. Il est parfois nécessaire de réduire la dose ou d'arrêter les inhibiteurs du SRAA en raison de l'hyperkaliémie. Certains autres médicaments, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le triméthoprime, peuvent aussi hausser la kaliémie².

TRAITEMENT STANDARD – Le sulfonate de polystyrène sodique, une résine qui échange le sodium contre le potassium dans la lumière intestinale, est commercialisé au Canada depuis 1961 (aux É.-U. depuis 1958). Il est parfois utilisé dans le traitement de l'hyperkaliémie asymptomatique légère à modérée pour laquelle les restrictions alimentaires et/ou un diurétique ne suffisent pas, mais son efficacité dans les cas d'hyperkaliémie chronique n'a jamais été établie dans le cadre d'études contrôlées; de plus, il est lié à des effets indésirables graves, y compris la nécrose intestinale³.

Le patiromère, un polymère non absorbé qui échange le calcium contre le potassium dans la lumière intestinale, est efficace pour abaisser la kaliémie chez les patients qui présentent une hyperkaliémie ne menaçant pas le pronostic vital et pourrait permettre aux patients qui présentent des comorbidités de poursuivre le traitement par un inhibiteur du SRAA. Les effets indésirables du patiromère sont hypomagnésémie (le patiromère se lie aussi au magnésium), constipation, diarrhée, nausées, inconfort abdominal et flatulences⁴. Le patiromère réduit l'exposition générale à la ciprofloxacine, à la lévothyroxine et à la metformine. Les renseignements posologiques recommandent de prendre les autres médicaments au moins 3 heures avant ou après le patiromère.

L'hyperkaliémie sévère (présence de signes ou symptômes cliniques, kaliémie > 6,5 mEq/L), pouvant causer la paralysie et des arythmies cardiaques potentiellement mortelles, nécessite le traitement d'urgence par médicaments à action rapide administrés par voie i.v. comme le calcium, les bêta-agonistes et/ou l'insuline associée au glucose⁵.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation du CZS par la FDA était basée sur les résultats de deux études randomisées et contrôlées par placebo publiées et une étude en mode ouvert non publiée.

Dans l'étude 1, 753 patients hyperkaliémiques ont été répartis aléatoirement à un traitement initial par CZS à raison de 1,25, 2,5, 5 ou 10 g ou un placebo trois fois par jour. Après 48 heures, la kaliémie était significativement inférieure sur le plan statistique sous les doses de CZS de 2,5, 5 et 10 g comparativement au placebo (voir le Tableau 1). Les patients sous le CZS dont la kaliémie était normale à 48 heures ont été répartis à nouveau à leur dose originale de CZS une fois par jour ou à un placebo; les patients qui ont continué de recevoir des doses de 5 ou 10 g de CZS ont eu plus tendance à demeurer normokaliémiques à 14 jours par rapport aux patients qui étaient passés au placebo (la différence étaient statistiquement significative) ⁶.

Tableau 1. Résultats de l'étude 1 à 48 heures¹

Traitements de l'hyperkaliémie	
Traitement	Valeur moyenne de la kaliémie (mEq/L)
À l'inclusion	5,3
CZS à 1,25 g 3 f.p.j. (n = 154)	5,1
CZS à 2,5 g 3 f.p.j. (n = 141)	4,9*
CZS à 5 g 3 f.p.j. (n = 157)	4,8*
CZS à 10 g 3 f.p.j. (n = 143)	4,6*
Placebo 3 f.p.j. (n = 158)	5,1

*p < 0,05 c. placebo

1. DK Packham et coll. N Engl J Med 2015; 372:222.

Dans l'étude 2 (HARMONIZE), 258 patients hyperkaliémiques ont initialement reçu en mode ouvert 10 g de CZS trois fois par jour. Après 48 heures, les 237 patients dont la kaliémie s'était normalisée ont été randomisés pour recevoir un traitement à double insu par CZS à 5, 10 ou 15 g une fois par jour ou un placebo pendant 28 jours. La kaliémie était significativement inférieure aux jours 8 à 29 sous les 3 doses de CZS par rapport au placebo (voir Tableau 2)⁷.

Dans une étude de 12 mois (non publiée; résumée sur la notice d'emballage), 751 patients hyperkaliémiques ont reçu le CZS à raison de 10 g trois fois par jour. Après 72 heures, 99 % des

Tableau 2. Résultats de l'étude 2 (HARMONIZE) aux jours 8-29¹

Maintien de la normokaliémie	
Traitement	Valeur moyenne de la kaliémie (mEq/L)
À l'inclusion	5,5
CZS à 5 g 1 f.p.j. (n = 45)	4,8*
CZS à 10 g 1 f.p.j. (n = 51)	4,5*
CZS à 15 g 1 f.p.j. (n = 56)	4,4*
Placebo 1 f.p.j. (n = 85)	5,1

*p < 0,05 c. placebo

1. Les patients ayant atteint les valeurs normales de la kaliémie après un traitement en mode ouvert par CSZ à 10 g 3 fois par jour ont ensuite été répartis aléatoirement à un traitement à double insu par CSZ à 5, 10 ou 15 g 1 fois par jour ou à un placebo pendant 28 jours (M Kosiborod et coll. JAMA 2014;312:2223).

patients avaient atteint les valeurs normales de la kaliémie. Ces patients ont alors entrepris un traitement d'entretien par CZS à la dose initiale de 5 g une fois par jour; la dose a été ajustée au long de l'étude pour maintenir la kaliémie dans les valeurs normales (la dose variait de 5 g tous les deux jours à 15 g une fois par jour). L'effet du traitement s'est maintenu avec la poursuite du traitement.

Insuffisance cardiaque – Une analyse de sous-groupe a évalué l'efficacité du CZS chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque inscrits à l'étude HARMONIZE. Les patients sous un inhibiteur du SRAA ont poursuivi leur traitement pendant l'étude sans changer la dose. Après une phase de traitement en mode ouvert de 48 heures par le CZS, 87 patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la kaliémie s'était normalisée ont été répartis aléatoirement au CZS ou à un placebo pendant 28 jours. Aux jours 8 à 29, la kaliémie était significativement plus basse et la proportion de patients normokaliémiques était significativement plus élevée sous le traitement par le CZS que sous le placebo⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Tout comme le sulfonate de polystyrène sodique, le CZS libère du sodium dans les voies digestives. Dans les études cliniques, le CZS a été associé à un risque proportionnel à la dose d'œdème, généralement léger à modéré; les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale pourraient présenter un risque supérieur.

Tableau 3. Quelques médicaments oraux contre l'hyperkaliémie ne menaçant pas le pronostic vital

Médicament	Présentations	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁶
Cyclosilicate de zirconium sodique – Lokelma (AstraZeneca)	poudre en sachets d'aluminium de 5, 10 g ²	10 g 3 f.p.j. jusqu'à 48 h, puis 10 g 1 f.p.j. ³	655,00 \$	N.H.C.
Patiomère – Veltassa (Innomar; Relypsa aux É.-U.)	poudre en sachets d'aluminium de 8,4, 16,8, 25,2 g ²	8,4-25,2 g 1 f.p.j. ⁴	820,80	P.E.C.
Sulfonate de polystyrène sodique ⁵ – générique	poudre en pots de 454 g ²	15 g 1-4 f.p.j.	83,50	75,40 \$
Sulfonate de polystyrène calcique – Resonium Calcium (Sanofi-Aventis)	poudre en pots de 300 g ²	15 g 3-4 f.p.j.	N.D.	540,70

N.H.C. : non homologué au Canada; P.E.C. : pas encore commercialisé; N.D. : non commercialisé aux É.-U.

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 1 mois à la dose d'entretien ou habituelle recommandée la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- La poudre doit être dissoute dans l'eau puis avalée immédiatement (Lokelma : 45 mL [3 c. à soupe]; Veltassa : 80 mL [1/3 de tasse]; sulfonate de polystyrène sodique et calcique : 3-4 mL/g).
- La dose d'entretien recommandée varie de 5 g tous les deux jours à 15 g 1 fois par jour. La dose peut être ajustée par paliers de 5 g à intervalles ≥ 1 semaine.
- La dose peut être ajustée par paliers de 8,4 g à intervalles ≥ 1 semaine, jusqu'à un maximum de 25,2 g une fois par jour.
- Le sulfonate de polystyrène sodique peut aussi être reconstitué aux fins d'administration rectale.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 1 mois à la dose d'entretien ou habituelle recommandée la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2018).

Le CZS n'a pas fait l'objet d'études chez les patients souffrant de constipation sévère, d'obstruction intestinale ou de troubles postopératoires de la motricité intestinale; il doit être évité chez ces patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le CZS peut temporairement élever le pH gastrique, ce qui peut altérer l'absorption des médicaments administrés en concomitance et dont la solubilité dépend de l'acidité, comme certains antifongiques azolés et certains médicaments antirétroviraux⁹. Les médicaments oraux dont la solubilité dépend de l'acidité ne doivent pas être pris dans les 2 heures précédant ou suivant l'administration du CZS.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Puisque le CZS n'est pas absorbé par voie générale, son utilisation chez les femmes enceintes ou qui allaitent ne devrait pas exposer le fœtus ou le nourrisson allaité au médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Lokelma* est présenté en poudre insipide et inodore pour suspension orale en sachets de 5 et 10 g. La dose initiale est de 10 g trois fois par jour pendant jusqu'à 48 heures, puis 10 g une fois par jour. Les doses de CZS peuvent être ajustées par paliers de 5 g à intervalles de ≥ 1 semaine en fonction de la réponse. La dose habituelle pour le traitement d'entretien varie de 5 g tous les deux jours à 15 g une fois par jour. Le contenu de chaque sachet doit être dissout dans 45 mL d'eau puis consommé immédiatement.

CONCLUSION – Le cyclosilicate de zirconium sodique (*Lokelma*; non homologué au Canada) réduit la kaliémie chez les patients atteints d'hyperkaliémie ne menaçant pas le pronostic vital. Il semble être plus sûr que le sulfonate de polystyrène sodique, mais il pourrait exacerber l'œdème chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou rénale. Une étude de comparaison directe avec le patiromère (*Veltassa*) serait la bienvenue. Le patiromère est homologué au Canada, mais n'est pas encore commercialisé. ■

1. Patiromère (Veltassa) pour traiter l'hyperkaliémie. Lettre Médicale 2016; 39:155.
2. PA Sarafidis et coll. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. Expert Opin Pharmacother 2015; 16:2205.
3. A Henneman et coll. Emerging therapies for the management of chronic hyperkalemia in the ambulatory care setting. Am J Health Syst Pharm 2016; 73:33.
4. M Chaitman et coll. Potassium-binding agents for the clinical management of hyperkalemia. P T 2016; 41:43.
5. B Long et coll. Controversies in management of hyperkalemia. J Emerg Med 2018; 55:192.
6. DK Packham et coll. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. N Engl J Med 2015; 372:222.
7. M Kosiborod et coll. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA 2014; 312:2223.
8. SD Anker et coll. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail 2015; 17:1050.
9. C Pallera et coll. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. J Res Med Sci 2013; 18:601.

Angiotensine II (*Giapreza*) dans le choc septique

La FDA a homologué *Giapreza* (La Jolla; non homologué au Canada), une présentation i.v. d'angiotensine II synthétique, pour hausser la tension artérielle chez les adultes atteints de choc septique ou d'un autre état de choc vasodilatatoire, comme le choc anaphylactique ou neurogène. L'angiotensine est une hormone peptidique naturelle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). *Giapreza* est la première angiotensine II de synthèse à être commercialisée aux États-Unis.

TRAITEMENT DU CHOC SEPTIQUE – Le choc septique est la forme la plus courante de choc vasodilatatoire. Il est caractérisé par une baisse de la tension artérielle et une diminution de la perfusion des organes pouvant entraîner des lésions viscérales irréversibles.

Les vasopresseurs sont la norme thérapeutique du choc septique lorsque les liquides i.v. n'augmentent pas la tension artérielle; les récentes lignes directrices recommandent d'utiliser la noradrénaline, un puissant agoniste α_1 et β_1 -adrénergique, comme vasopresseur initial de choix¹. La vasopressine (hormone antidiurétique) ou l'adrénaline peuvent être ajoutées à la noradrénaline pour augmenter la tension artérielle moyenne. La dopamine augmente la tension artérielle moyenne et le débit cardiaque; elle peut être utilisée chez les patients qui présentent une bradycardie absolue ou relative et un faible risque de tachyarythmie. La dobutamine, dotée de propriétés inotropes plutôt que vasopressives, peut être utilisée chez les patients dont l'hypoperfusion est persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et l'usage de vasopresseurs.

Un traitement adjuvant par glucocorticoïdes, comme l'hydrocortisone à raison de 200 mg par jour, peut raccourcir le choc, mais ne réduit pas le taux de mortalité.

PHARMACOLOGIE – L'angiotensine II cause la vasoconstriction et stimule la libération d'aldostérone, ce qui augmente la tension artérielle. Dans l'étude déterminante, le délai médian avant d'atteindre la tension artérielle moyenne cible était d'environ 5 minutes. La demi-vie de *Giapreza* est de moins d'une minute.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de l'angiotensine II synthétique reposait sur les résultats d'une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (ATHOS-3) menée auprès de 344 patients atteints d'un choc vasodilatatoire qui n'avaient pas répondu aux liquides i.v. ni à de fortes doses de vasopresseurs (définies dans l'étude comme $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$ de noradrénaline ou une dose équivalente d'un autre vasopresseur). Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'angiotensine II ou un placebo. Le paramètre d'évaluation principal, soit la hausse de la tension artérielle moyenne de $\geq 10 \text{ mm Hg}$ par rapport au départ ou la hausse de la tension artérielle moyenne jusqu'à 75 mm Hg sans augmenter la dose initiale des vasopresseurs 3 heures après le début de la perfusion, a été atteint chez 69,9 % des patients sous l'angiotensine II, comparativement à 23,4 % des patients sous le placebo,

une différence statistiquement significative. Après 48 heures, l'amélioration moyenne du score d'évaluation de la défaillance organique séquentielle cardiovasculaire (échelle allant de 0 à 4; un score plus élevé indiquant une plus grande dysfonction) était significativement plus marquée sous l'angiotensine II que sous le placebo (-1,75 c. -1,28). La dose moyenne des autres vasopresseurs était également inférieure chez les patients sous l'angiotensine II par rapport aux patients sous le placebo².

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude déterminante, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés à l'emploi de l'angiotensine II étaient événements thromboemboliques, thrombocytopénie, tachycardie, infection fongique, délire et acidose. Les défaillances multiviscérales, la tachyarythmie, la tachycardie ventriculaire et les fibrillations auriculaires se sont produites à des taux comparables dans le groupe sous traitement actif et le groupe placebo. Des événements thromboemboliques se sont produits chez 13 % des patients sous l'angiotensine II et 5 % des patients sous le placebo; la prophylaxie de la thromboembolie veineuse est recommandée en concomitance avec l'angiotensine II. Des exacerbations de l'asthme et des insuffisances cardiaques ont aussi été rapportées durant le traitement par *Giapreza*³.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi de l'angiotensine II avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) peut renforcer son effet, et l'emploi d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) peut l'affaiblir.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Giapreza* est présenté en flacons à dose unique de 1 ou 2 mL contenant 2,5 mg/mL d'angiotensine II synthétique. Le médicament doit être dilué dans une solution saline normale (NaCl à 0,9 %) pour obtenir une concentration finale de 5000 ou 10 000 ng/mL. La dose initiale recommandée est de 20 ng/kg/min administrés dans un cathéter veineux central; la dose peut être augmentée progressivement toutes les 5 minutes par paliers allant jusqu'à 15 ng/kg/min au besoin pour atteindre ou maintenir la cible de la tension artérielle. La dose maximale est de 80 ng/kg/min durant les 3 premières heures du traitement, puis de 40 ng/kg/min. Une fois que la tension artérielle a augmenté, la dose doit être réduite toutes les 5 à 15 minutes par paliers de jusqu'à 15 ng/kg/min en fonction de la réponse.

Les flacons de *Giapreza* doivent être entreposés au réfrigérateur. La solution diluée peut être conservée à température ambiante ou au réfrigérateur, mais elle doit être jetée après 24 heures. Un flacon de 2,5 mg coûte 1500 \$US⁴.

CONCLUSION – L'angiotensine II synthétique (*Giapreza*; non homologuée au Canada) élève la tension artérielle moyenne et améliore la perfusion des organes chez les patients atteints de choc vasodilatatoire n'ayant pas répondu aux liquides i.v. ni à de fortes doses de vasopresseurs. Les événements thromboemboliques sont problématiques. ■

1. A Rhodes et coll. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486.
2. A Khanna et coll. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017; 377:419.
3. LW Busse et coll. Clinical experience with IV angiotensin II administration: a systematic review of safety. *Crit Care Med* 2017; 45:1285.
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank, Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

Clarification : Prise en charge des symptômes de sevrage des opioïdes

Quelques lecteurs ont remis en question la façon dont nous avons caractérisé le sevrage des opioïdes comme ne menaçant pas le pronostic vital (Lettre Médicale 2018; 42:89). Bien que les décès soient rares durant le sevrage des opioïdes, ils sont possibles – par exemple en raison d'une déshydratation sévère non traitée, d'un risque suicidaire induit par le sevrage ou de rares événements myocardiques. Nous aurions probablement dû dire que le sevrage des opioïdes ne menace généralement pas le pronostic vital. La phrase sera révisée dans l'article en ligne qui apparaît sur notre site Web.

Contenu additionnel à consulter en ligne

Aprépitant i.v. (*Cinvanti*) contre la nausée et les vomissements induits par la chimiothérapie

<http://medicalletter.org/TML-article-1561f>

Juluca – Une bithérapie complète dans le traitement du VIH

<http://medicalletter.org/TML-article-1561g>

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 19 (ML 1561)

14 janvier 2019

▶ **Aprépitant i.v. (*Cinvanti*) contre la nausée et les vomissements induits par la chimiothérapie**

La FDA a homologué *Cinvanti* (Heron; non homologué au Canada), une émulsion i.v. de l'antagoniste du récepteur de la substance P/neurokinine 1 (NK1) aprépitant en prévention de la nausée et des vomissements aigus et tardifs induits par la chimiothérapie chez les adultes. L'aprépitant est aussi présenté en capsules et suspension orales (*Emend*

et génériques; la version générique et la suspension ne sont pas commercialisées au Canada), et le fosaprépitant, un promédicament de l'aprépitant, est commercialisé en formulation i.v. (*Emend IV* [Emend aux É.-U.] pour injection).

TRAITEMENT STANDARD – Les patients sous **chimiothérapie modérément émétisante** sont généralement traités par dexaméthasone (*Decadron* et génériques; génériques seulement au Canada) et un antagoniste du récepteur 5-HT₃ comme le palonosétron (*Aloxi* et génériques; pas de génériques au Canada) en prévention des nausées et des

Tableau 1. Antagonistes du récepteur de la substance P/NK1 contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Médicament	Présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁷
Présentations IV				
Aprépitant – <i>Cinvanti</i> (Heron) ³	émulsion de 30 mg/18 mL dans des fioles à dose unique	CTE : 130 mg IV au jour 1 ⁴ CME : 100 mg IV au jour 1 ⁴ , suivis d'aprépitant à 80 mg PO aux jours 2 et 3 ⁵	321,60 \$	N.H.C.
Fosaprépitant – <i>Emend IV</i> ; <i>Emend</i> aux É.-U. (Merck) ^{6,7}	poudre lyophilisée pour reconstitution de 150 mg dans des fioles à dose unique	CTE et CME : 150 mg IV au jour 1 ⁸	334,60	102,60 \$
Fosnétupitant/palonosétron – <i>Akynzeo</i> (Helsinn) ⁹	poudre lyophilisée pour reconstitution de 235 mg/0,25 mg dans des fioles à dose unique	CTE : 235 mg/0,25 mg IV au jour 1 ⁴	510,00	N.H.C.
Présentations orales				
Aprépitant ^{3,6,10} – générique	caps. à 40, 80, 125 mg ¹¹	CTE et CME : 125 mg PO au jour 1, 80 mg au jours 2 et 3 ¹²	254,70	N.H.C.
<i>Emend</i> (Merck)	caps. à 40, 80, 125 mg ¹¹ ; poudre pour suspension orale de 125 mg ¹⁸		341,80	105,40
<i>Emend Tri-pack</i> (Merck)	caps. à 120 mg x1, caps. à 80 mg x2		N.D.	105,40
Rolapitant – <i>Varubi</i> (TerSera) ¹³	co. à 90 mg	CTE et CME : 180 mg PO au jour 1 ¹⁴	595,50	N.H.C.
Nétupitant/palonosétron – <i>Akynzeo</i> (Purdue Pharma; Helsinn aux É.-U.) ¹⁵	caps. à 300 mg/0,5 mg	CTE et CME : 300 mg/0,5 mg PO au jour 1 ¹⁶	574,00	142,40

CTE = chimiothérapie très émétisante; CME = chimiothérapie modérément émétisante; N.H.C. = non homologué au Canada; N.D. = non commercialisé aux É.-U.

- Doit être administré en association avec la dexaméthasone et un antagoniste du récepteur 5-HT₃ (*Akynzeo* contient le palonosétron, un antagoniste du récepteur 5-HT₃, et doit être administré en association avec la dexaméthasone). Les patients sous CTE doivent aussi recevoir l'olanzapine.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose contre la CTE; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Homologué par Santé Canada et la FDA en prévention des nausées et des vomissements aigus ou tardifs associés à la CTE et des nausées et vomissements associés à la CME.
- Administré en perfusion i.v. pendant 30 minutes environ 30 minutes avant la chimiothérapie.
- Le *National Comprehensive Cancer Network* ne recommande que la dose unique i.v. de 100 mg (MJ Berger et coll. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15:883).
- Homologué par la FDA chez les patients ≥ 18 ans (≥ 6 mois aux É.-U.).
- Homologué par Santé Canada et la FDA en prévention des nausées et vomissements aigus et tardifs induits par la CTE et des nausées et vomissements tardifs induits par la CME. Aussi homologué au Canada en prévention des nausées et vomissements aigus associés à la CME non maîtrisés par un antagoniste du récepteur 5-HT₃ en monothérapie.
- Administré en perfusion i.v. pendant 20-30 minutes (60 minutes chez les patients âgés de 6 mois à < 12 ans; non homologué chez les patients < 18 ans au Canada) environ 30 minutes avant la chimiothérapie.
- Homologué par Santé Canada et la FDA en prévention des nausées et vomissements aigus et tardifs induits par la CTE. Aussi homologué au Canada en prévention des nausées et vomissements aigus associés à la CME non maîtrisés par un antagoniste du récepteur 5-HT₃ en monothérapie.
- Les capsules sont aussi homologuées par la FDA en prévention des nausées et vomissements postopératoires chez les adultes (indication non homologuée au Canada).
- Les capsules sont homologuées par Santé Canada chez les patients de ≥ 18 ans seulement (homologuées par la FDA seulement chez les patients de ≥ 12 ans).
- Administré 1 heure avant la chimiothérapie. Administrer le matin si la chimiothérapie n'a pas lieu aux jours 2 et 3.
- Homologué par la FDA en prévention seulement des nausées et vomissements tardifs associés à la chimiothérapie anticancéreuse.
- Administré dans les 2 heures précédant la chimiothérapie.
- Homologué par la FDA en prévention des nausées et vomissements aigus et tardifs induits par la chimiothérapie. Homologué au Canada en prévention des nausées et vomissements aigus et tardifs associés à la CTE et des nausées et vomissements aigus associés à la CME non maîtrisés par un antagoniste du récepteur 5-HT₃ en monothérapie.
- Pris 1 heure avant la chimiothérapie.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2018).
- Les capsules à 40 mg et la suspension orale ne sont pas commercialisées au Canada

vomissements induits par la chimiothérapie; les patients sous chimiothérapie à base de carboplatine doivent aussi recevoir un antagoniste du récepteur de la substance P/NK1 (voir le Tableau 1).

La plupart des patients sous **chimiothérapie très émétisante** (telle que le cisplatine ou l'association de cyclophosphamide et d'une anthracycline) doivent recevoir un antagoniste du récepteur de la substance P/NK1, un antagoniste du récepteur 5-HT₃, la dexaméthasone et l'antipsychotique atypique olanzapine (Zyprexa et génériques)¹.

ÉTUDES CLINIQUES — Aucune nouvelle étude clinique d'efficacité n'a été nécessaire à l'homologation de l'émulsion i.v. d'aprépitant. La nouvelle présentation s'est avérée être bioéquivalente au fosaprépitant i.v.²

EFFETS INDÉSIRABLES — Les effets indésirables rapportés le plus souvent sous l'émulsion d'aprépitant i.v. dans les études de bioéquivalence étaient les céphalées et la fatigue. Au contraire du fosaprépitant, *Cinvanti* ne contient pas le surfactant polysorbate 80, qui a été lié à des réactions au point de perfusion et à des réactions d'hypersensibilité. Dans une analyse groupée de 2 études d'innocuité, moins de sujets sous l'émulsion d'aprépitant i.v. que de sujets sous le fosaprépitant i.v. ont présenté des réactions au point de perfusion (0 c. 8 %). La dyspnée s'est manifestée chez 6 sujets sous le fosaprépitant et chez 2 sujets sous l'émulsion d'aprépitant³.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — L'aprépitant est un inducteur du CYP2C9, et un substrat, un faible inhibiteur et un inducteur du CYP3A4. Il est contre-indiqué chez les patients qui prennent en concomitance le substrat du CYP3A4 pimozone. L'administration concomitante d'aprépitant et de dexaméthasone par voie orale peut hausser les concentrations sériques de dexaméthasone; la dose de dexaméthasone doit être réduite de moitié environ. Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire les concentrations sériques d'aprépitant et les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 peuvent les augmenter; il faut éviter d'administrer l'aprépitant et ces médicaments en concomitance⁴. La coadministration d'aprépitant et de warfarine peut réduire les concentrations sériques de warfarine et le RNI. L'aprépitant peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux; il est recommandé d'utiliser une deuxième méthode de contraception durant le traitement par l'aprépitant et pendant un mois après la dernière dose.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT — *Cinvanti* contient de l'alcool et ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes. On ne dispose d'aucune donnée sur la présence d'aprépitant dans le lait maternel ni sur ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — *Cinvanti* doit être administré avec la dexaméthasone et un antagoniste du récepteur 5-HT₃. La dose recommandée de *Cinvanti* chez les adultes sous chimiothérapie très émétisante est de 130 mg (une fiole) perfusée par voie i.v. pendant 30 minutes juste avant la chimiothérapie au jour 1. La dose de *Cinvanti* chez les patients sous chimiothérapie modérément émétisante est de 100 mg perfusés par voie i.v. pendant 30 minutes juste avant la chimiothérapie au jour 1, suivis de 80 mg d'aprépitant par voie orale aux jours 2 et 3. Le *National Comprehensive Cancer Network* ne recommande que la dose unique i.v. de 100 mg (pas de doses orales aux jours 2 et 3) chez les patients sous chimiothérapie modérément émétisante⁵.

CONCLUSION — L'émulsion i.v. de l'antagoniste de la substance P/NK1 apnépitant (*Cinvanti*; non homologué au Canada) est une autre option parentérale pour la prévention des nausées et vomissements aigus et tardifs induits par la chimiothérapie. Il cause moins de réactions d'hypersensibilité et de réactions au point de perfusion que le fosaprépitant (*Emend IV* [Emend aux É.-U.] pour injection). ■

1. PJ Hesketh et coll. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35:3240.
2. T Ottoboni et coll. Bioequivalence of HTX-019 (aprepitant IV) and fosaprepitant in healthy subjects: a phase I, open-label, randomized, two-way crossover evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12:429.
3. T Ottoboni et coll. Safety of HTX-019 (intravenous aprepitant) and fosaprepitant in healthy subjects. *Future Oncol* 2018; 14:2849.
4. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
5. MJ Berger et coll. NCCN guidelines insights: antiemesis, version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:883.

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 19 (ML 1561)

14 janvier 2019

► **Juluca — Une bithérapie complète dans le traitement du VIH**

Santé Canada et la FDA ont homologué *Juluca* (ViiV Healthcare/Janssen), une association à doses fixes de l'inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI) dolutégravir (*Tivicay*) et de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) rilpivirine (*Edurant*), en schéma unique quotidien complet pour le traitement de l'infection à VIH-1 chez les adultes sans antécédents d'échec thérapeutique ni de substitutions connues liées à une résistance à ces médicaments et qui suivent un traitement antirétroviral suppressif stable depuis ≥ 6 mois. L'association dolutégravir/rilpivirine est le premier traitement complet à recevoir l'homologation dans le traitement de l'infection à VIH-1 qui contient 2 antirétroviraux plutôt que 3, et il est le premier à ne pas contenir un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI).

TRAITEMENT STANDARD — Le traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 contient le plus souvent 2 INTI (abacavir/lamivudine ou ténofovir/emtricitabine de préférence) en plus d'un ITBI, d'un inhibiteur de la protéase (IP) à effet amplificateur pharmacocinétique ou d'un INNTI. Les lignes directrices américaines recommandent un traitement initial à base d'ITBI chez la plupart des patients¹.

Les patients dont la charge virale est déprimée (< 50 copies/mL) sous un schéma thérapeutique stable pourraient passer à un schéma antirétroviral différent afin de simplifier le traitement, d'améliorer la tolérabilité, de réduire au minimum la toxicité et les interactions médicamenteuses, d'éliminer les exigences alimentaires et liquidiennes, d'optimiser le traitement périnatal et/ou de réduire les coûts. Selon les lignes directrices actuelles, il est raisonnable de passer à l'association dolutégravir/rilpivirine lorsque l'emploi des INTI n'est pas souhaitable et lorsque aucune résistance au dolutégravir ou à la rilpivirine n'est anticipée¹.

L'emploi des INTI recommandés pourrait être éliminé par le génotype des patients (l'abacavir est contre-indiqué chez les porteurs de l'allèle HLA-B*5701), la fonction rénale (le fumarate de ténofovir disoproxil [FTD] ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine [ClCr] est < 50 mL/min ni instauré chez les patients dont la ClCr est < 70 mL/min; le ténofovir alafénamide [TAF] n'est pas recommandé chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min), qui ont une faible densité minérale osseuse (le FTD peut réduire la densité minérale osseuse et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'ostéoporose) ou qui présentent une résistance virale.

ÉTUDES CLINIQUES — Dans deux études de non-infériorité menées en mode ouvert (SWORD 1 et 2), 1024 adultes

infectés par le VIH-1 sous un schéma antirétroviral suppressif stable (2 INTI et un ITBI, INNTI ou IP) depuis ≥ 6 mois qui étaient exempts d'antécédents d'échec thérapeutique ou de substitutions liées à une résistance au dolutégravir ou à la rilpivirine ont été répartis aléatoirement pour poursuivre leur traitement actuel ou pour passer à l'association dolutégravir/rilpivirine. Le taux de suppression virologique à la semaine 48, le paramètre d'évaluation principal, était de 94,7 % dans le groupe dolutégravir/rilpivirine et de 94,9 % dans le groupe témoin; l'association dolutégravir/rilpivirine a atteint les critères prédéfinis de non-infériorité².

EFFETS INDÉSIRABLES — L'association dolutégravir/rilpivirine était en général bien tolérée dans les études SWORD 1 et 2; 4 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable. Des hausses des taux sériques d'enzymes hépatiques, de créatine kinase et de lipides sont survenues à un taux comparable dans les deux groupes sous traitement.

Les schémas antirétroviraux contenant le dolutégravir et la rilpivirine sont associés à l'hépatotoxicité, à des effets indésirables psychiatriques y compris la suicidalité (surtout chez les patients atteints d'un trouble psychiatrique préexistant) et à des réactions cutanées et d'hypersensibilité graves. La rilpivirine a aussi été associée à un taux réduit de cortisol basal. Les doses supérieures aux doses recommandées de rilpivirine (≥ 75 mg) prolongent l'intervalle QTC.

Chez les patients qui au départ suivaient un schéma contenant le FTD, la densité minérale osseuse moyenne

Tableau 1. Juluca et ses composants

Médicament	Présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁵
Dolutégravir – <i>Tivicay</i> (ViiV Healthcare)	co. à 10, 25, 50 mg	50 mg 1 f.p.j. ²	1657,60 \$	617,20 \$
Rilpivirine – <i>Edurant</i> (Janssen)	co. à 25 mg	25 mg 1 f.p.j. ^{3,4}	1043,10	479,10
Dolutégravir/rilpivirine – <i>Juluca</i> (ViiV Healthcare/Janssen)	co. à 50/25 mg	50/25 mg 1 f.p.j. ³	2579,00 ³	1103,60

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 novembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Posologie chez les patients n'ayant jamais pris un ITBI. Les patients ayant déjà pris un ITBI et porteurs de certaines mutations liées à une résistance associées à un ITBI ou pour lesquels une résistance aux ITBI est cliniquement soupçonnée doivent recevoir 50 mg 2 fois par jour.
3. Pris avec un repas.
4. Non recommandé si la charge virale avant le traitement est $> 100\,000$ copies/mL.
5. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, novembre 2018).

s'est accrue de façon significativement plus marquée dans le groupe dolutégravir/rilpivirine que dans le groupe témoin au niveau de la hanche totale (1,34 c. 0,05 %) et de la colonne lombaire (1,46 c. 0,15 %)³.

GROSSESSE — L'emploi de dolutégravir à la conception ou durant le premier trimestre a été lié à un risque accru d'anomalies du tube neural chez le fœtus; l'exposition fœtale au médicament plus tard durant la grossesse ne semble pas être liée à un risque semblable⁴.

L'emploi de rilpivirine durant la grossesse n'a pas été associé à un risque accru d'anomalies congénitales. Dans une étude en mode ouvert menée auprès de 19 femmes enceintes infectées par le VIH, la rilpivirine s'est montrée efficace et sûre, quoique les concentrations sériques du médicament durant la grossesse étaient inférieures d'environ 30 % aux concentrations mesurées durant le post-partum⁵.

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant d'entreprendre le traitement par *Juluca*; une méthode de contraception efficace est recommandée chez les femmes qui ne sont pas enceintes. Les femmes qui planifient une grossesse et celles pour qui le premier trimestre est confirmé ne doivent pas prendre *Juluca*. Il faut surveiller de près la charge virale chez les femmes sous *Juluca* durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES — La **rilpivirine** est principalement métabolisée par le CYP3A; l'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A comme la carbamazépine ou la rifampine pourrait réduire significativement les concentrations sériques de rilpivirine et est donc contre-indiquée. L'emploi concomitant de rilpivirine et d'un inhibiteur du CYP3A pourrait augmenter ses concentrations sériques⁶. *Juluca* doit être utilisé avec prudence avec les médicaments connus pour causer des torsades de pointes⁷.

La coadministration de *Juluca* et de médicaments qui élèvent le pH gastrique pourrait réduire les concentrations de rilpivirine; l'emploi de l'association avec un inhibiteur de la pompe à protons est contre-indiqué. Les antiacides doivent être pris au moins 4 heures avant ou 6 heures après *Juluca* et les antagonistes du récepteur H₂ au moins 4 heures avant ou 12 heures après *Juluca*.

Les médicaments qui contiennent des cations polyvalents (sucralfate, médicaments tamponnés, et suppléments de calcium, de magnésium ou de fer) réduisent l'absorption du **dolutégravir**. Dans la mesure du possible, *Juluca* doit être pris 4 heures avant ou 6 heures après ces agents. Il peut être pris simultanément avec des suppléments contenant du calcium et/ou du fer s'ils sont pris avec un repas.

Les inducteurs de l'UGT1A1 et/ou du CYP3A⁶ abaissent les concentrations sériques du dolutégravir et en réduisent l'efficacité.

Le dolutégravir inhibe le transporteur rénal de cations organiques (OCT) 2 et peut inhiber la sécrétion tubulaire de la créatinine sérique et de médicaments éliminés par l'OCT2, comme la metformine et l'antiarythmique dofétilide; l'emploi concomitant de *Juluca* et de dofétilide est contre-indiqué.

RÉSISTANCE — La résistance aux INNTI se développe rapidement si ceux-ci sont utilisés dans des associations qui ne suppriment pas complètement la réplication virale. Les mutations conférant une résistance à la rilpivirine causeront probablement aussi une résistance croisée à tous les autres INNTI⁸.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION — La dose recommandée de *Juluca* est de un comprimé une fois par jour avec un repas. S'il faut coadministrer l'antimicrobien rifabutine, le patient doit prendre un comprimé supplémentaire de 25 mg de rilpivirine avec *Juluca* tous les jours.

CONCLUSION — Le passage à *Juluca*, l'association à doses fixes de l'inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI) dolutégravir et de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) rilpivirine à administration quotidienne, est une option raisonnable chez les patients sous un schéma antirétroviral suppressif stable qui souhaitent passer à une bithérapie complète. L'association ne doit pas être utilisée durant le premier trimestre de la grossesse ni chez les femmes qui planifient une grossesse. ■

1. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Accessible à : aidsinfo.nih.gov. Accessed November 26, 2018.
2. JM Libre et coll. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018; 391:839.
3. GA McComsey et coll. Switch from tenofovir disoproxil fumarate combination to dolutegravir with rilpivirine improves parameters of bone health. *AIDS* 2018; 32:477.
4. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq). Accessible à : www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608112.htm. Consulté le 26 novembre 2018.
5. O Osiyemi et coll. Pharmacokinetics, antiviral activity, and safety of rilpivirine in pregnant women with HIV-1 infection: results of a phase 3b, multicenter, open-label study. *Infect Dis Ther* 2018; 7:147.
6. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
7. RL Woosley et KA Romero. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 26 novembre 2018.
8. Drugs for HIV infection. *Treat Guidel Med Lett* 2014; 12:7.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn Up To 52 Credits Per Year

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for up to 104 Prescribed credits by the American Academy of Family Physicians. AAFP certification begins on 01/01/2018. Term of approval is for one year from this date. Each issue is approved for 2 Prescribed credits. Credit may be claimed for one year from the date of each issue. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2018. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).



This activity, being ACCME (AMA) approved, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this program, the participant will be able to:

1. Review the efficacy and safety of baloxavir marboxil (*Xofluza*) for treatment of influenza.
2. Review the efficacy and safety of low-dose rivaroxaban (*Xarelto*) plus low-dose aspirin for secondary prevention of cardiovascular events.
3. Review the efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate (*Lokelma*) for treatment of hyperkalemia.
4. Review the efficacy and safety of synthetic angiotensin II (*Giapreza*) for treatment of septic or other vasodilatory shock.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS EXAM
To take CME exams and earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1561 Questions

(Correspond to questions #111-120 in Comprehensive Exam #79, available January 2019)

Baloxavir Marboxil (Xofluza) for Treatment of Influenza

1. A 35-year-old, 75-kg, otherwise healthy man has had fever, chills, and myalgia for the last 36 hours. A nasal swab is positive for influenza A. Which of the following statements about the use of baloxavir in this patient is true?
 - a. it is not indicated because he did not present within 24 hours of symptom onset
 - b. he should receive one 40-mg dose
 - c. he should take the drug with a glass of milk
 - d. none of the above
2. Which antiviral drug is recommended by the CDC for treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza?
 - a. rimantadine
 - b. baloxavir
 - c. oseltamivir
 - d. zanamivir
3. For treatment of uncomplicated influenza, compared to oseltamivir, baloxavir:
 - a. appears to cause more nausea and vomiting
 - b. reduces viral load more rapidly
 - c. is associated with a longer median time to alleviation of symptoms in patients with influenza B
 - d. all of the above

Rivaroxaban (Xarelto) plus Aspirin for Secondary Prevention of Cardiovascular Events

4. A meta-analysis of secondary prevention trials found that low-dose aspirin reduced the annual incidence of which of the following?
 - a. serious vascular events
 - b. stroke
 - c. coronary events
 - d. all of the above
5. In the COMPASS trial, a composite endpoint of cardiovascular death, stroke, and myocardial infarction occurred least often with:
 - a. aspirin once daily
 - b. rivaroxaban 5 mg twice daily
 - c. rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin 100 mg once daily
 - d. rivaroxaban 5 mg twice daily plus aspirin 100 mg once daily

Sodium Zirconium Cyclosilicate (Lokelma) for Hyperkalemia

6. A common adverse effect of sodium zirconium cyclosilicate in clinical trials was:
 - a. edema
 - b. hypomagnesemia
 - c. diarrhea
 - d. GI ulceration
7. Which of the following drugs increases the risk of hyperkalemia?
 - a. methotrexate
 - b. alcohol
 - c. lisinopril
 - d. levothyroxine

Angiotensin II (Giapreza) for Septic Shock

8. Which of the following is recommended initially when IV fluids alone do not adequately raise blood pressure in patients with septic shock?
 - a. hydrocortisone
 - b. dobutamine
 - c. norepinephrine
 - d. nitroprusside
9. In the pivotal clinical trial of synthetic angiotensin II in patients with vasodilatory shock, the median time to reach target mean arterial pressure was about:
 - a. 2 minutes
 - b. 5 minutes
 - c. 12 minutes
 - d. 18 minutes
10. The most common adverse effect of synthetic angiotensin II has been:
 - a. renal damage
 - b. hepatotoxicity
 - c. thromboembolic events
 - d. anaphylaxis

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-18-561-H01-P; Release: December 3, 2018, Expire: December 3, 2019
Comprehensive Exam 79: 0379-0000-19-079-H01-P; Release: January 2019, Expire: January 2020

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP,** Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année pour les étudiants, internes, résidents et associés aux É.-U. et au Canada. Réimpressions - 45 \$/article ou numéro

Questions sur la licence d'utilisation du site:
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes d'abonnement.