

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 24

25 mars 2019

ML  
1566

**DANS CE NUMERO** (commence à la page suivante)

Une seringue préremplie d'adrénaline ( <i>Symjepi</i> ) contre l'anaphylaxie .....	p.185
Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2.....	p. 186
Fostamatinib ( <i>Tavalisse</i> ) dans le traitement de la thrombopénie immune.....	p. 188
Oxybutynine contre les bouffées vasomotrices chez les femmes atteintes de cancer du sein.....	p. 190
Interaction médicamenteuse : Opioïdes et inhibiteurs des récepteurs plaquettaires P2Y <sub>12</sub> par voie orale.....	p. 191
Sureau contre la grippe .....	p. 192

## 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° 24 (ML 1566)

25 mars 2019

ML  
1566

### DANS CE NUMÉRO

Une seringue préremplie d'adrénaline ( <i>Symjepi</i> ) contre l'anaphylaxie .....	p. 185
Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2.....	p. 186
Fostamatinib ( <i>Tavalisse</i> ) dans le traitement de la thrombopénie immune.....	p. 188
Oxybutynine contre les bouffées vasomotrices chez les femmes atteintes de cancer du sein.....	p. 190
Interaction médicamenteuse : Opioïdes et inhibiteurs des récepteurs plaquettaires P2Y <sub>12</sub> par voie orale.....	p. 191
Sureau contre la grippe .....	p. 192

### Une seringue préremplie d'adrénaline (*Symjepi*) contre l'anaphylaxie



La FDA a homologué une seringue préremplie d'adrénaline à dose unique et injection manuelle (*Symjepi* – Adamis/Sandoz; non homologuée au Canada) pour le traitement d'urgence de l'anaphylaxie. Ce nouveau dispositif est homologué en concentrations de 0,3 et 0,15 mg pour le traitement des patients de  $\geq 30$  kg et de 15 à 30 kg, respectivement; seule la concentration de 0,3 mg est commercialisée pour le moment. Selon Sandoz, *Symjepi* sera

d'abord mis à la disposition des établissements, puis sera lancé plus tard sur le marché de détail.

**AUTO-INJECTEURS D'ADRÉNALINE** – *EpiPen* et *EpiPen Jr*, aussi commercialisés en génériques aux É.-U., sont utilisés avec succès depuis de nombreuses années dans le traitement de l'anaphylaxie (voir le Tableau 1). Une version générique de l'auto-injecteur *Adrenaclick* (qui n'est plus fabriqué; non homologué au Canada) est également commercialisée; sa taille et son fonctionnement sont semblables à ceux d'*EpiPen*. *Auvi-Q* (*Allerject* au Canada; non commercialisé pour le moment), qui a la taille d'une carte de crédit épaisse, émet des signaux visuels et des instructions sonores, est muni d'un système automatique de rétraction de l'aiguille et semble être plus pratique à transporter et plus facile à utiliser qu'*EpiPen*<sup>1</sup>. Il est le seul auto-injecteur commercialisé aux É.-U. à la concentration de 0,1 mg à l'intention des enfants de 7,5 à 15 kg<sup>2</sup>. En raison de différences entre les dispositifs et leur mode d'emploi, ces 3 auto-injecteurs ne sont pas considérés être interchangeables, et les pharmaciens ne peuvent pas faire de substitutions.

**LE NOUVEAU DISPOSITIF** – La seringue *Symjepi* est entreposée dans un étui en plastique de 10,5 cm de longueur, 4 cm de largeur et 2,5 cm de profondeur (dans son contenant,

Tableau 1. Adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie

Injection d'adrénaline, USP	Présentations <sup>1</sup>	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>11</sup>
<b>Auto-injecteurs</b>			
<i>EpiPen</i> (Mylan)	0,3 mg/0,3 mL	608,60 \$ <sup>4</sup>	188,70 \$
<i>EpiPen Jr</i>	0,15 mg/0,3 mL	608,60 <sup>4</sup>	N.H.C.
générique (Mylan <sup>3</sup> , Teva)	0,3 mg/0,3 mL, 0,15 mg/0,3 mL <sup>6</sup>	300,00 <sup>4,5</sup>	N.H.C.
générique (Impax) <sup>7</sup>	0,3 mg/0,3 mL, 0,15 mg/0,15 mL	395,20 <sup>5,8</sup>	N.H.C.
<i>Allerject</i> (Sanofi Aventis); <i>Auvi-Q</i> (Kaléo) aux É.-U.	0,3 mg/0,3 mL, 0,15 mg/0,15 mL, 0,1 mg/0,1 mL	360,00 <sup>5,9</sup>	N.C.C.
<b>Seringue</b>			
<i>Symjepi</i> (Adamis/Sandoz)	0,3 mg/0,3 mL, 0,15 mg/0,3 mL <sup>10</sup>	250,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; N.C.C. : non commercialisé pour le moment au Canada

- La dose d'adrénaline est de 0,1 mg chez les enfants de 7,5 à 15 kg, de 0,15 mg chez les enfants de 15 à 30 kg et de 0,3 mg chez les enfants de  $\geq 30$  kg.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un emballage contenant 2 auto-injecteurs; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 février 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
- Le produit de Mylan est un médicament générique autorisé, ce qui signifie qu'il est identique au produit de marque homologué, mais est commercialisé sans que le nom commercial n'apparaisse sur l'étiquette.
- Mylan fournit gratuitement des auto-injecteurs aux patients admissibles qui ne sont pas couverts par une assurance ou dont l'assurance est insuffisante, dans les cas d'un revenu familial s'élevant à jusqu'à 400 % du seuil de la pauvreté fédérale (<https://aspe.hhs.gov/poverty-guidelines>).
- Le prix est identique pour toutes les concentrations.
- La concentration de 0,15 mg de Teva sera commercialisée plus tard en 2019.
- Générique autorisé (voir la référence 3) d'*Adrenaclick*, dont la production a cessé.
- Les deux concentrations sont vendues au rabais dans certaines pharmacies (dans les pharmacies CVS, le prix est de 110 \$ pour un emballage de deux auto-injecteurs).
- Le prix d'achat en gros approximatif est de 4900 \$, mais selon le fabricant, le prix à déboursier est de 0 \$ pour tous les patients couverts par une assurance commerciale. Le prix pour les patients sans assurance publique ou commerciale est de 360 \$ dans le cas d'un revenu familial de  $\leq 100\,000$  \$/année et de 0 \$ dans le cas d'un revenu familial de  $< 100\,000$  \$/année.
- Seules les seringues de 0,3 mg sont commercialisées; la date du lancement des seringues de 0,15 mg n'a pas été annoncée.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour deux auto-injecteurs en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2019).

*EpiPen* mesure environ 14 cm de longueur et 2,5 cm de diamètre; et *Auvi-Q* mesure 9 cm de longueur, 5 cm de largeur et 1,3 cm d'épaisseur).

Il faut inspecter régulièrement la solution par la fenêtre sur la seringue; si la solution normalement limpide et incolore apparaît trouble ou contient des particules visibles ou encore est de teinte rosée ou brunâtre, il faut jeter et remplacer la seringue.

Comme pour l'adrénaline par auto-injecteur, *Symjepi* est injecté dans le muscle ou sous la peau sur la face antérolatérale de la cuisse, si nécessaire à travers les vêtements. Avant l'injection, il faut retirer le capuchon pour exposer l'aiguille. Au contraire des auto-injecteurs d'adrénaline, les seringues *Symjepi* exigent que l'utilisateur injecte l'aiguille manuellement, puis appuie sur le piston jusqu'au déclic; il faut ensuite maintenir la seringue en place pendant 2 secondes. La seringue à dose unique contient volontairement trop de solution; plus de la moitié de la solution demeurera en effet dans la seringue après l'injection. Après avoir retiré l'aiguille, il faut masser le point d'injection pendant 10 secondes, et descendre la gaine de protection jusqu'à ce qu'elle recouvre l'aiguille.

**ESSAIS CLINIQUES** – Dans une étude, la facilité d'utilisation de la seringue *Symjepi* remplie de solution saline a été comparée au dispositif d'entraînement *EpiPen* auprès de 34 adolescents non formés de 12 à 17 ans. Tous les sujets ont testé les deux dispositifs en simulant une injection dans un coussinet placé sur le point d'injection; la moitié des sujets a d'abord testé *Symjepi*, et l'autre moitié a d'abord testé *EpiPen*. Aucune erreur n'a été rapportée à l'emploi de la seringue *Symjepi* comparativement à 4 erreurs (dont 3 injections accidentelles dans le pouce de l'utilisateur) à l'emploi du dispositif d'entraînement *EpiPen*<sup>3</sup>.

**STABILITÉ** – La stabilité des solutions d'adrénaline est relativement brève et variable. Les solutions ne doivent pas être exposées à la lumière ni à des températures extrêmes; elles ne doivent pas non plus être entreposées au réfrigérateur ni dans le compartiment à gants d'un véhicule<sup>4</sup>. Tout comme les auto-injecteurs d'adrénaline, les seringues *Symjepi* doivent être remplacées avant leur date de péremption.

**CONCLUSION** – Le prix des nouvelles seringues préremplies d'adrénaline à dose unique *Symjepi* (non homologuées au Canada) pour le traitement de l'anaphylaxie est moins élevé que celui d'*EpiPen* et de ses génériques (génériques non homologués au Canada). Contrairement aux auto-injecteurs, les seringues *Symjepi* exigent que l'utilisateur injecte l'aiguille manuellement, puis appuie sur le piston, ce qui pourrait être difficile pour certains patients, en particulier les enfants. ■

1. L'auto-injecteur d'adrénaline *Auvi-Q* est de retour. *Lettre Médicale* 2017; 40:159.
2. En bref – Auto-injecteur d'adrénaline *Auvi-Q* à l'intention des bébés et des bambins. *Lettre Médicale* 2018; 42:35.
3. RB Moss et coll. Human factors study in untrained adolescents comparing a recently approved single-dose epinephrine prefilled syringe with an approved autoinjector. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120:540.
4. P Lacwik et coll. Single, short-time exposure to heat in a car during sunny day can decrease epinephrine concentration in autoinjectors: a real-life pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 Nov 27 (epub).

## ► Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2

Depuis 2008, en raison d'inquiétudes liées à l'innocuité, la FDA a exigé que tous les nouveaux médicaments destinés au traitement du diabète de type 2 fassent l'objet d'études prolongées sur les résultats cardiovasculaires<sup>1</sup>. Durant ces études ayant porté sur certains inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) et inhibiteurs du peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1) chez les patients à risque de maladie cardiovasculaire (voir le Tableau 1), la réduction de l'incidence des complications macrovasculaires a donné lieu à de nouvelles recommandations<sup>2-4</sup>.

**TRAITEMENT STANDARD** – La metformine (*Glucophage* et autres) est le traitement initial de choix du diabète de type 2<sup>5</sup>. Chez les patients qui n'atteignent pas la valeur cible de l'HbA<sub>1c</sub> sous la metformine, le choix d'un deuxième médicament varie en fonction des comorbidités. Chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, un inhibiteur du SGLT2 ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 ayant démontré des bienfaits cardiovasculaires est désormais préférable<sup>3</sup>. Les inhibiteurs du SGLT2 empagliflozine (*Jardiance*) et canagliflozine (*Invokana*) ainsi que l'agoniste des récepteurs du GLP-1 liraglutide (*Victoza*) sont les seuls médicaments à avoir reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA pour réduire le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire avérée<sup>6</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les inhibiteurs du SGLT2 causent mycose génitale et infection urinaire, atteinte rénale aiguë, déplétion volémique, hypotension et acidocétose. Un risque accru de fractures et d'amputations des membres inférieurs, principalement des orteils ou au niveau des métatarses ont été rapportées sous la canagliflozine<sup>7</sup>.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 causent réactions au point d'injection, nausées, vomissements, diarrhée, insuffisance rénale et atteinte rénale aiguë; ils augmenteraient le risque de pancréatite et de cholangiocarcinome<sup>8</sup>. Le carcinome des cellules C de la thyroïde a été rapporté chez les animaux et l'hyperplasie des cellules C de la thyroïde a été rapportée chez l'homme; ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients qui présentent des antécédents familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ainsi que les patients qui présentent des néoplasies endocriniennes multiples de type 2<sup>9</sup>. Le sémaglutide (*Ozempic*) est associé à une hausse significative des complications de la rétinopathie diabétique<sup>10,11</sup>.

**RECOMMANDATIONS** – L'*American College of Cardiology* recommande l'emploi préférentiel du **liraglutide**, en particulier chez les patients qui présentent ostéoporose, amputation antérieure, artériopathie périphérique grave, neuropathie périphérique, ou infections ou ulcères évolutifs des tissus mous dans les membres inférieurs, ou de l'**empagliflozine** surtout chez les patients qui présentent un risque élevé d'insuffisance cardiaque<sup>2</sup>.

Tableau 1. Résultats cardiovasculaires sous les inhibiteurs du SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1<sup>1</sup>

Étude	Paramètre d'évaluation CV	Résultats <sup>2</sup>	Indications CV homologuées par Santé Canada et la FDA
<b>Inhibiteurs du SGLT2</b>			
<b>Canagliflozine<sup>3</sup> – Invokana (Janssen)</b>			
CANVAS et CANVAS-R <sup>4</sup> 126,1 semaines (N = 10 142; risque CV élevé)	MACE	Canagliflozine : 29,6 événements par 1000 années-patients* Placebo : 31,5 événements par 1000 années-patients	Réduction du risque de MACE chez les patients atteints de MCV avérée
	Hospitalisation pour IC	Canagliflozine : 5,5 événements par 1000 années-patients* <sup>5</sup> Placebo : 8,7 événements par 1000 années-patients	
<b>Dapagliflozine<sup>3</sup> – Forxiga; Farxiga aux É.-U. (AstraZeneca)</b>			
DECLARE-TIMI58 <sup>6</sup> 4,2 ans (N = 17 160; atteint ou à risque de MCVAS)	MACE	Dapagliflozine : 8,8 % <sup>7</sup> Placebo : 9,4 %	Non homologuée
	Composé du décès d'origine CV ou hospitalisation pour IC	Dapagliflozine : 4,9% <sup>8</sup> Placebo : 5,8 %	
<b>Empagliflozine<sup>3</sup> – Jardiance (Boehringer Ingelheim/Lilly)</b>			
EMPA-REG OUTCOME <sup>9</sup> 3,1 ans (N = 7020; risque CV élevé)	MACE	Empagliflozine : 10,5 %* Placebo : 12,1 %	Réduction du risque de décès d'origine CV chez les patients atteints de MCV avérée
	Hospitalisation pour IC	Empagliflozine : 2,7 %* Placebo : 4,1 %	
	Décès d'origine CV	Empagliflozine : 3,7 %* Placebo : 5,9 %	
<b>Agonistes des récepteurs du GLP-1</b>			
<b>Dulaglutide – Trulicity (Lilly)</b>			
REWIND > 5 ans (N = 9901; avec ou sans MCV)	MACE	Dulaglutide (résultats pas encore publiés) <sup>10</sup> Placebo (résultats pas encore publiés)	Non homologué
<b>Exénatide ER – Bydureon (BMS/AstraZeneca)</b>			
EXSCEL <sup>11</sup> 3,2 ans (N = 14 752; avec ou sans MCV)	MACE	Exénatide ER : 11,4 % Placebo : 12,2 %	Non homologué
	Hospitalisation pour IC	Exénatide ER : 3,0 % Placebo : 3,1 %	
<b>Liraglutide – Victoza (Novo Nordisk)</b>			
LEADER <sup>12</sup> 3,8 ans (N = 9340; risque CV élevé)	MACE	Liraglutide : 13,0 %* Placebo : 14,9 %	Réduction du risque de MACE chez les patients atteints de MCV avérée
	Décès d'origine CV	Liraglutide : 4,7 %* Placebo : 6,0 %	
	Hospitalisation pour IC	Liraglutide : 4,7 % Placebo : 5,3 %	
<b>Lixisénatide – Adlyxine; Adlyxin aux É.-U. (Sanofi)</b>			
ELIXA <sup>13</sup> 25 mois (N = 6068; SCA récent)	Décès CV, IM, AVC ou hospitalisation pour angine	Lixisénatide : 13,4 % <sup>7</sup> Placebo : 13,2 %	Non homologué
	Hospitalisation pour IC	Lixisénatide : 4,0 % Placebo : 4,2 %	
<b>Sémaglutide – Ozempic (Novo Nordisk)</b>			
SUSTAIN-6 <sup>14</sup> 2,1 ans (N = 3297; risque CV élevé)	MACE	Sémaglutide : 6,6 %* Placebo : 8,9 %	Non homologué
	AVC non mortel	Sémaglutide : 1,6 %* Placebo : 2,7 %	

AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; IC : insuffisance cardiaque; IM : infarctus du myocarde; ER : libération prolongée; MACE : effets indésirables cardiovasculaires majeurs (décès CV, IM ou AVC non mortel); MCV : maladie cardiovasculaire; MCVAS : maladie cardiovasculaire athérosclérotique; SCA : syndrome coronarien aigu.

- Chez les patients atteints de diabète de type 2. Des études sont en cours sur la dapagliflozine auprès de patients atteints de néphropathie chronique (DAPA-CKD) ou d'insuffisance cardiaque (DAPA-HF), sur l'empagliflozine auprès de patients atteints ou non de MCV (EMPRISE), avec IC avec fraction d'éjection réduite (EMPEROR-Reduced) ou IC avec fraction d'éjection préservée (EMPEROR-Preserved), et sur l'ertugliflozine auprès de patients atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique avérée (VERTIS-CV).
- En plus du traitement standard.
- La metformine est commercialisée en associations à doses fixes avec la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sous les noms d'*Invokamet* et *Invokamet XR*, *Xigduo XR* et *Synjardy*, respectivement.
- B Neal et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644.
- K Rådholm et coll. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 138:458.
- SD Wiviott et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347.
- A répondu aux critères prédéfinis de non-infériorité.
- Pas de différences quant aux décès d'origine CV, mais différence significative quant aux hospitalisations pour IC.
- B Zinman et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117.
- Selon le fabricant, les résultats sont statistiquement significatifs.
- RR Holman et coll. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228.
- SP Marso et coll. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.
- MA Pfeffer et coll. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247.
- SP Marso et coll. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.

**DONNÉES RÉCENTES** – Des analyses rétrospectives récentes laissent croire que tous les inhibiteurs du SGLT2 réduiraient le risque d'événements cardiovasculaires<sup>12</sup> et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque<sup>13</sup>. Dans une méta-analyse portant sur 236 études, les inhibiteurs du SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 étaient liés à un taux inférieur de mortalité d'origine cardiovasculaire et toutes causes chez les patients atteints de diabète de type 2<sup>14</sup>.

**CONCLUSION** – Chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire athérosclérotique n'ayant pas atteint leur valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> sous la metformine, l'ajout de l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine (*Jardiance*) ou de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 liraglutide (*Victoza*) est recommandé pour améliorer les résultats cardiovasculaires. Les résultats actuels laissent croire que tous les inhibiteurs du SGLT2 réduiraient le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. ■

1. Cefalu WT et coll. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2018; 41:14.
2. SR Das et coll. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:3200.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S90.
4. MJ Davies et coll. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2018; 61:2461.
5. Médicaments pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2017; 40:135.
6. Effets cardiovasculaires de certains antidiabétiques. *Lettre Médicale* 2017; 41:88.
7. B Neal et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644.
8. D Abrahami et coll. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018; 363:k4880.
9. LB Knudsen et coll. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010; 151:1473.
10. SP Marso et coll. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.
11. T Vilsbøll et coll. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metabol* 2018; 20:889.
12. M Kosiborod et coll. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2628.
13. T Zelniker et coll. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Lancet* 2019; 393:31.
14. SL Zheng et coll. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2018; 319:1580.

## ► Fostamatinib (*Tavalisse*) dans le traitement de la thrombopénie immune

La FDA a homologué le fostamatinib disodique hexahydraté (*Tavalisse* – Rigel; non homologué au Canada), le premier inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (SYK) à recevoir l'homologation dans le traitement oral de la thrombopénie chez les adultes qui présentent une thrombopénie immune (TPI) chronique ayant mal répondu à un traitement antérieur.

**TRAITEMENT STANDARD** – La thrombopénie immune (antérieurement purpura thrombocytopénique auto-immun) découle de la destruction auto-immunitaire et de la production anormale des plaquettes. Les médicaments utilisés dans le traitement de la TPI ciblent différentes voies de signalisation de la réponse immunitaire ou induisent la production de plaquettes. Les corticostéroïdes, l'immunoglobuline par voie intraveineuse (IVIg) ou les deux sont en général utilisés en première intention<sup>1</sup>. Les options de deuxième intention sont les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine comme le romiplostim (*Nplate*) ou l'eltrombopag (*Promacta; Revolade* au Canada)<sup>2</sup> et l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab (*Rituxan*). Le danazol et les immunosuppresseurs comme l'azathioprine sont aussi utilisés. La splénectomie est potentiellement curative, mais il y a possibilité de rechutes.

**MODE D'ACTION** – La SYK joue un rôle essentiel dans la phagocytose par les macrophages des plaquettes tapissées d'autoanticorps<sup>3</sup>. Le fostamatinib disodique hexahydraté est un promédicament qui est converti dans l'intestin en son métabolite actif R406. L'inhibition de la SYK par le R406 réduirait la destruction des plaquettes médiée par les anticorps.

**Tableau 1. Pharmacologie**

Classe	Inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (SYK)
Présentation	Comprimés à 100 et 150 mg
Voie d'administration	Orale
Biodisponibilité	55 % (R406)
T <sub>max</sub>	1,5 heure (R406)
Métabolisme	Fostamatinib : phosphatase alcaline en R406 (principal métabolite actif) R406 : CYP3A4 et glucuronidation
Élimination	Selles (80 % sous forme de R406); urine (20 % sous forme de R406)
Demi-vie	15 heures (R406)

**ESSAIS CLINIQUES** – Dans deux études de 24 semaines, à double insu et contrôlées par placebo (FIT1 et FIT2), 150 patients au total atteints de TPI persistante ou chronique réfractaire à au moins un traitement antérieur ont été répartis aléatoirement au fostamatinib ou à un placebo. Dans les deux études, 18 % des patients du groupe fostamatinib ont obtenu une réponse stable (voir le Tableau 2); le délai médian avant la réponse était de 15 jours. Moins de patients du

**Tableau 2. Résultat des études cliniques sur le fostamatinib**

Étude	Traitement <sup>1</sup>	Réponse stable <sup>2</sup>
FIT1 <sup>3</sup> 24 semaines	Fostamatinib à 100 mg 2 f.p.j. <sup>4</sup>	18 % (9/51)*
	Placebo	0 % (0/25)
FIT2 <sup>3</sup> 24 semaines	Fostamatinib à 100 mg 2 f.p.j. <sup>4</sup>	18 % (9/50)
	Placebo	4 % (1/24)
FIT3 <sup>5</sup>	Fostamatinib à 100 mg 2 f.p.j. <sup>4</sup>	23 % (10/44) <sup>6</sup>

\*p < 0,05 c. placebo

1. Les traitements concomitants stables de la TPI (les corticostéroïdes à < 20 mg/jour d'équivalents de prednisone, le danazol ou l'azathioprine) et les traitements de secours étaient autorisés.

2. Paramètre d'évaluation primaire. Dans les études FIT1 et FIT2, la réponse stable était définie comme une numération plaquettaire  $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ , sans utilisation d'un médicament de secours à au moins 4 des 6 visites entre les semaines 14 et 24. Dans l'étude FIT3, la réponse stable était définie comme l'absence de 2 visites distantes d'au moins 4 semaines avec numération plaquettaire < 50 000/ $\mu\text{L}$ , sans visite intermédiaire avec numération plaquettaire  $\geq 50\ 000$  plaquettes/ $\mu\text{L}$  (non liée à un traitement de secours) dans les 12 semaines après avoir atteint la cible de la numération plaquettaire.

3. J Bussel et coll. Am J Hematol 2018; 93:921.

4. La dose pouvait être augmentée à 150 mg deux fois par jour après 4 semaines en fonction de la numération plaquettaire. La dose pouvait être réduite à 100 ou 150 mg une fois par jour en cas d'effets indésirables.

5. Étude de prolongation en mode ouvert (en cours), résumée sur la notice d'emballage.

6. 123 patients des études FIT1 et FIT2 ont été inscrits à l'étude FIT3. De ceux-là, 44 qui avaient reçu le placebo durant les études FIT1 et FIT2 sont passés au fostamatinib et ont été évalués pour une réponse stable.

groupe fostamatinib ont nécessité un traitement de secours (p. ex. IVIg, corticostéroïdes, transfusion de plaquettes) comparativement aux patients du groupe placebo (30 c. 45 %)<sup>4</sup>. Les saignements ont été moins fréquents sous le fostamatinib que sous le placebo (29 c. 37 %).

L'étude FIT3, une étude de prolongation en mode ouvert en cours (résumée sur la notice d'emballage), a recruté 123 patients qui avaient terminé les 24 semaines du traitement ou qui n'avaient pas répondu après 12 semaines de traitement dans les études FIT1 et FIT2; les patients sous le fostamatinib dans les études précédentes ont continué de le prendre et ceux qui avaient reçu le placebo sont passés au fostamatinib. La moitié des patients (61/123) ont abandonné le traitement prématurément.

Parmi les 25 patients ayant obtenu une réponse stable dans les études FIT1, FIT2 ou FIT3, 17 ont maintenu la stabilité pendant 12 mois ou davantage<sup>5</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans les études FIT1 et FIT2, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients sous le fostamatinib étaient diarrhée (31 %), hypertension (28 %), nausées (19 %), infection respiratoire (11 %), étourdissements (11 %), hausse des taux d'ALAT et d'ASAT (11 et 9 %), éruptions cutanées (9 %), ainsi que douleur abdominale, fatigue, douleur thoracique et neutropénie (6 % dans chaque cas). Une crise hypertensive a été observée chez 1 % des patients.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Le R406, le métabolite actif du fostamatinib, subit un métabolisme important par le CYP3A4. Les médicaments qui inhibent le CYP3A4 augmentent l'exposition au R406. Les patients prenant en concomitance le fostamatinib et un inhibiteur du CYP3A4 doivent être surveillés pour la présence de toxicité; il pourrait être nécessaire de réduire la dose. L'emploi concomitant d'inducteurs du CYP3A4 diminue l'efficacité du fostamatinib et n'est pas recommandé<sup>6</sup>.

Le fostamatinib augmente les concentrations sériques et le risque de toxicité des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou de la glycoprotéine P (P-gp)<sup>7-9</sup>; il pourrait être nécessaire de réduire la dose du substrat.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – L'administration de fostamatinib à des rates et à des lapines portantes a causé des problèmes de développement, y compris un faible poids fœtal, des anomalies structurelles et la mortalité embryofœtale et néonatale. Les femmes capables de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement ou pendant au moins un mois après l'arrêt du fostamatinib.

L'administration du fostamatinib a diminué le nombre de grossesses chez les rates. L'effet du médicament sur la fertilité humaine est inconnu.

Chez les rongeurs, les concentrations de R406 dans le lait maternel étaient 5 à 10 fois plus élevées que dans le plasma maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter durant un traitement par le fostamatinib et pendant au moins un mois après l'arrêt du traitement.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – La dose initiale recommandée de fostamatinib disodique hexahydraté est de 100 mg deux fois par jour. Après 4 semaines, la dose peut passer à 150 mg deux fois par jour au besoin pour atteindre une numération plaquettaire de  $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ . Si après 12 semaines sous le fostamatinib la numération plaquettaire n'a pas atteint un niveau capable de prévenir les hémorragies cliniquement importantes, il faut mettre fin au traitement.

Les patients sous le fostamatinib doivent faire l'objet d'une surveillance régulière à la recherche d'effets indésirables tels qu'hypertension, hépatotoxicité et neutropénie<sup>10</sup>. Il pourrait être nécessaire d'instaurer un traitement antihypertenseur ou antidiarrhéique. La monographie contient des recommandations relatives à l'ajustement posologique ou à l'interruption du traitement pour prendre en charge les effets indésirables.

**COÛT** – Le prix d'un traitement de trois mois par *Tavalisse* est de 29 484 \$ US<sup>11</sup>.

**CONCLUSION** – Le fostamatinib disodique hexahydraté (*Tavalisse*; non homologué au Canada), le premier inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (SYK) à avoir reçu l'homologation de la FDA, a produit une réponse stable chez environ 20 % des adultes présentant une thrombopénie immunitaire réfractaire à au moins un traitement antérieur. Les effets indésirables, en particulier diarrhée et hypertension, sont fréquents. Environ 50 % des patients ayant participé à une étude de prolongation ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ou d'un manque d'efficacité. ■

1. C Neunert et coll. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117:4190.
2. Deux nouveaux médicaments contre le TPI chronique. Lettre Médicale 2009; 32:91.
3. A Newland et coll. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy 2018; 10:9.

4. J Bussel et coll. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018; 93:921.
5. JB Bussel et coll. Long-term maintenance of platelet responses in adult patients with persistent/chronic immune thrombocytopenia treated with fostamatinib: 1-year efficacy and safety results. *Blood* 2017; 130(suppl 1):16.
6. 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](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
7. Drug Interactions Flockhart Table. Indiana University School of Medicine. Accessible à : <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Main-Table.aspx>. Consulté le 13 février 2019.
8. Q Mao et JD Unadkat. Role of the breast cancer resistance protein (BRCP/ABCG2) in drug transport—an update. *AAPS J* 2015; 17:65.
9. A Gessner et coll. Clinical aspects of transporter-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther* 2019 January 16 (epub).
10. K McKeage et KA Lyseng-Williamson. Fostamatinib in chronic immune thrombocytopenia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect* 2018; 34:451.
11. 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 février 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## ▶ Oxybutynine contre les bouffées vasomotrices chez les femmes atteintes de cancer du sein

Les résultats intérimaires d'une étude à double insu et contrôlée par placebo laissent croire que l'emploi hors indication de l'anticholinergique oxybutynine pourrait diminuer la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices chez les femmes atteintes de cancer du sein<sup>1</sup>. La présentation orale à libération prolongée d'oxybutynine (*Ditropan XL* et génériques) a montré réduire la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices chez les femmes ménopausées en bonne santé<sup>2</sup>.

**BOUFFÉES VASOMOTRICES** – Les symptômes vasomoteurs (bouffées vasomotrices; chaleurs) surviennent chez la plupart des femmes ménopausées et peuvent significativement affecter la qualité de vie. Les bouffées vasomotrices sévères sont fréquentes chez les femmes qui présentent des antécédents de cancer du sein en raison d'un déficit précoce en œstrogènes induit par la chimiothérapie ou une ovariectomie, et de l'emploi d'antiœstrogéniques comme le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase.

**OPTIONS THÉRAPEUTIQUES** – L'hormonothérapie substitutive, le traitement de première intention habituel des bouffées vasomotrices, est contre-indiquée chez les femmes ayant présenté un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (HR+)<sup>3</sup>. Les antidépresseurs de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) réduisent légèrement l'intensité des bouffées vasomotrices<sup>4</sup>, mais beaucoup de ces médicaments, y compris *Brisdelle* (non homologué au

Canada), une présentation à faible dose de paroxétine (le seul traitement non hormonal à avoir reçu l'homologation de la FDA dans cette indication)<sup>5</sup>, perturbent la conversion médiée par le CYP2D6 du tamoxifène en son métabolite le plus actif<sup>6</sup>. On rapporte que les anticonvulsifs gabapentine (*Neurontin* et autres) et prégabaline (*Lyrica*; et génériques au Canada) diminuent la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices<sup>7-9</sup>.

**MÉCANISME** – L'oxybutynine est utilisée depuis des décennies dans le traitement de la vessie hyperactive. Le mécanisme par lequel elle réduit les symptômes vasomoteurs n'est pas élucidé, mais il pourrait faire intervenir l'inhibition des récepteurs muscariniques M<sub>3</sub> dans les muscles lisses des vaisseaux sanguins<sup>10</sup>.

**UNE ÉTUDE CLINIQUE** – Selon un rapport intérimaire d'une étude à répartition aléatoire (disponible présentement sous forme de résumé seulement), 104 femmes qui présentaient un historique de cancer du sein et subissaient ≥ 28 bouffées vasomotrices par semaine (62 % prenaient le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase) ont reçu pendant 6 semaines un traitement biquotidien par l'oxybutynine à libération immédiate à 2,5 ou 5 mg ou un placebo. La réduction de la fréquence et des scores de bouffées vasomotrices a été significativement plus marquée sous les deux doses d'oxybutynine que sous le placebo (voir le Tableau 1)<sup>1</sup>.

Tableau 1. Résultats intérimaires à 6 semaines<sup>1</sup>

Traitement	Variation moyenne de la fréquence hebdomadaire des bouffées vasomotrices <sup>2</sup>	Variation moyenne du score hebdomadaire des bouffées vasomotrices <sup>3</sup>
Oxybutynine à 5 mg 2 f.p.j. <sup>4</sup>	-7,0	-16,2
Oxybutynine à 2,5 mg 2 f.p.j.	-4,6	-10,0
Placebo	-2,3	-5,1

1. RA Leon-Ferre et coll. Présenté en 2018 au San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. December 7, 2018. Résumé accessible à : [https://www.abstracts2view.com/sabcs18/view.php?nu=SABCS18L\\_1448](https://www.abstracts2view.com/sabcs18/view.php?nu=SABCS18L_1448). Consulté le 14 février 2019.
2.  $p < 0,01$  pour toutes les comparaisons c. placebo.
3. Scores rapportés par les patientes, obtenus en multipliant la fréquence des bouffées vasomotrices par leur intensité moyenne, notée sur une échelle de 1 à 4, les scores les plus élevés indiquent une plus grande intensité (JA Sloan et coll. *J Clin Oncol* 2001; 19:4280).
4. Les patientes ont reçu l'oxybutynine à 2,5 mg 2 fois par jour durant la première semaine de traitement.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans l'étude clinique, sécheresse buccale, céphalées, symptômes gastro-intestinaux et confusion sont survenus plus fréquemment sous l'oxybutynine que sous le placebo, mais le nombre d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables était comparable dans les groupes sous le traitement actif et le placebo. Dans une étude de cohorte prospective, l'utilisation cumulative d'anticholinergiques sur 10 ans était associée à une augmentation proportionnelle à la dose du risque de démence<sup>11</sup>.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'oxybutynine ne semble pas interagir avec le tamoxifène ni avec les inhibiteurs de l'aromatase. L'emploi avec d'autres anticholinergiques entraîne des effets indésirables additifs. L'emploi concomitant d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 pourrait hausser les concentrations sériques d'oxybutynine et le risque de toxicité<sup>12</sup>.

**COMMERCIALISATION ET COÛT** – Au Canada et aux États-Unis, l'oxybutynine à libération immédiate est commercialisée seulement sous forme générique, en comprimés à 5 mg et en sirop à 5 mg/5 mL. Les comprimés sont rainurés et sécables afin d'administrer une dose de 2,5 mg. Soixante comprimés à 5 mg coûtent environ 6 \$ CA<sup>13</sup> (22 \$ US<sup>14</sup>).

**CONCLUSION** – L'emploi hors indication de l'anticholinergique oxybutynine semble réduire la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices chez les femmes qui présentent un historique de cancer du sein, mais son efficacité et sa tolérabilité à long terme restent à déterminer. L'emploi prolongé d'anticholinergiques augmente le risque de démence. ■

1. RA Leon-Ferre et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oxybutynin (Oxy) for hot flashes (HF): ACCRU study SC-1603. Presented at the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. December 7, 2018. Résumé accessible à : [https://www.abstracts2view.com/sabcs18/view.php?nu=SABCS18L\\_1448](https://www.abstracts2view.com/sabcs18/view.php?nu=SABCS18L_1448). Consulté le 14 février 2019.
2. JA Simon et coll. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. *Menopause* 2016; 23:1214.
3. Médicaments pour traiter les symptômes de la ménopause. *Lettre Médicale* 2016; 40:104.
4. R Ramaswami et coll. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152:231.
5. Paroxétine (Brisdelle) contre les bouffées vasomotrices. *Lettre Médicale* 2013; 37:61.
6. JE Desmarais et KJ Looper. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1688.
7. N Brown et BR Wright. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009; 29:74.
8. CL Loprinzi et coll. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010; 28:641.
9. KJ Pandya et coll. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:818.
10. CR Chapple et coll. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. *Urology* 2002; 60 (5 suppl 1):82.
11. SL Gray et coll. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015; 175:401.
12. 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](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
13. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2019).
14. 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 février 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## Interaction médicamenteuse : opioïdes et inhibiteurs des récepteurs plaquettaires P2Y<sub>12</sub> par voie orale

La FDA a exigé que les fabricants des inhibiteurs des récepteurs plaquettaires P2Y<sub>12</sub> par voie orale clopidogrel (*Plavix* et génériques), prasugrel (*Effient* et génériques; génériques non commercialisés au Canada) et ticagrélor (*Brilinta*) ajoutent un avertissement dans la monographie de leurs produits indiquant que l'absorption de ces médicaments serait retardée ou diminuée lorsqu'ils sont pris avec un agoniste des récepteurs opioïdes.

**MODE D'INTERACTION** – Les opioïdes ralentissent la vidange gastrique et l'absorption de nombreux médicaments oraux, y compris les inhibiteurs des récepteurs plaquettaires P2Y<sub>12</sub>, retardant ainsi leur début d'action<sup>1</sup>.

**SCA** – L'acide acétylsalicylique (AAS; aspirine aux É.-U.) ajouté à un inhibiteur P2Y<sub>12</sub> par voie orale est un traitement initial courant du syndrome coronarien aigu (SCA). Une activité antiplaquettaire rapide est souhaitée pour prévenir la thrombose coronaire obstructive. Un agoniste des récepteurs opioïdes comme la morphine est souvent utilisé pour l'analgésie chez les patients souffrant de SCA.

La monographie révisée des inhibiteurs des récepteurs P2Y<sub>12</sub> par voie orale recommande d'envisager un antiplaquettaire par voie parentérale chez les patients atteints de SCA qui nécessitent la coadministration de morphine ou d'un autre agoniste des récepteurs opioïdes. On ne s'attend pas à ce que l'inhibiteur des récepteurs P2Y<sub>12</sub> i.v. cangrélor (*Kengreal*; non homologué au Canada) ni à ce que les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa par voie parentérale comme l'abciximab (*ReoPro*; non commercialisé au Canada) interagissent avec les opioïdes.

**ESSAIS CLINIQUES** – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 70 patients atteints d'infarctus du myocarde aigu (IMPRESSION), l'administration i.v. de 5 mg de morphine a réduit de 36 % l'aire sous la courbe (ASC) du ticagrélor et de ses métabolites actifs, a repoussé le T<sub>max</sub> du ticagrélor (qui est passé de 2 à 4 heures) et a stimulé la réactivité plaquettaire (pendant ≤ 4 heures) comparativement à l'administration d'un placebo<sup>3</sup>. Dans une autre étude à répartition aléatoire, la coadministration de fentanyl et de ticagrélor a produit des effets comparables<sup>4</sup>.

Dans une étude à répartition aléatoire, transversale et à double insu menée auprès de 24 volontaires en bonne santé, l'administration i.v. de 5 mg de morphine avec 600 mg de clopidogrel a réduit de 34 % l'ASC du métabolite actif du clopidogrel, a repoussé de deux heures le délai avant l'inhibition plaquettaire maximale et a significativement réduit l'activité antiplaquettaire comparativement à l'administration d'un placebo<sup>5</sup>.

Dans une étude semblable menée auprès de 12 volontaires en bonne santé, l'administration i.v. de 5 mg de morphine avec 60 mg de prasugrel a réduit de 31 % la  $C_{max}$  du métabolite actif du prasugrel comparativement à l'administration d'un placebo<sup>6</sup>.

Dans une étude d'observation prospective menée auprès de 32 patients ayant subi un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) qui avaient reçu une dose de charge de 60 mg de prasugrel, l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) à 2 heures était significativement plus importante chez les patients qui avaient simultanément reçu la morphine. Chez les patients qui avaient aussi reçu l'abciximab, la coadministration de morphine et de prasugrel n'a pas stimulé l'agrégation plaquettaire<sup>7</sup>.

**CONCLUSION** – L'emploi concomitant d'un agoniste des récepteurs opioïdes réduit l'absorption et l'activité antiplaquettaire des inhibiteurs des récepteurs plaquettaires P2Y<sub>12</sub> par voie orale clopidogrel (*Plavix* et génériques), prasugrel (*Effient* et génériques; génériques non commercialisés au Canada) et ticagrélol (*Brilinta*). Bien qu'on ne dispose pas de données relatives aux résultats cliniques, l'administration concomitante d'un agoniste des récepteurs opioïdes et d'un inhibiteur des récepteurs plaquettaires P2Y<sub>12</sub> devrait être évitée dans la mesure du possible. L'inhibiteur P2Y<sub>12</sub> par voie i.v. cangrélol (*Kangreal*; non homologué au Canada) peut être utilisé à leur place chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu qui doivent prendre un agoniste des récepteurs opioïdes ou qui en reçoivent déjà un. ■

- 1 J Kubica et coll. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors. *Int J Cardiol* 2016; 215:201.
- 2 Cangrélol (Kengreal) – Un médicament antiplaquettaire IV pour la PCI. *Lettre Médicale* 2015; 39:103.
- 3 J Kubica et coll. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016; 37:245.
- 4 JW McEvoy et coll. Effect of intravenous fentanyl on ticagrelor absorption and platelet inhibition among patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PACIFY randomized clinical trial (platelet aggregation with ticagrelor inhibition and fentanyl). *Circulation* 2018; 137:307.
- 5 EL Hobl et coll. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:630.
- 6 EL Hobl et coll. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin Res Cardiol* 2016; 105:349.
- 7 JM Siller-Matula JM et coll. Abciximab as a bridging strategy to overcome morphine-prasugrel interaction in STEMI patients. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82:1343.

## ► Sureau contre la grippe

Les patients pourraient poser des questions à propos du sureau dans la prévention et le traitement de la grippe. Les produits contenant du sureau revendiquent pouvoir soulager les symptômes de la grippe et du rhume ainsi que stimuler le système immunitaire.

**COMMERCIALISATION** – Le sureau est commercialisé sous forme de comprimés, de capsules, de sirop et de bonbons de gélatine (*Sambucol*, *Zarbees Naturals* et autres). Le sureau frais ou lyophilisé peut être cuit pour préparer des solutions ou des sirops. Tous les produits contenant du sureau commercialisés aux États-Unis (dont la plupart contiennent du sureau noir) sont considérés être des suppléments à base de plantes; ils ne sont donc pas homologués par la FDA pour aucune indication. Comme pour tous les suppléments à base de plantes, la puissance et la pureté des produits contenant du sureau est inconnue. Au Canada, ces produits font partie de la classe des « Produits de santé naturels ».

**EFFICACITÉ** – Aucune étude d'envergure à répartition aléatoire et contrôlée ayant évalué l'efficacité du sureau dans la prévention et le traitement de la grippe n'a été réalisée à ce jour. Le sureau semble être un peu efficace *in vitro* contre les souches du virus de la grippe<sup>1-3</sup>. Dans deux petites études (réalisées à l'extérieur des États-Unis), des adultes infectés par le virus de la grippe de type A ou B qui avaient pris un extrait de sureau ont rapporté une réduction de la durée des symptômes comparativement aux adultes qui avaient pris un placebo<sup>1,4</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – La consommation de baies de sureau bleues ou noires crues peut causer nausées et vomissements. Le reste de la plante (écorce, tiges, feuilles et racines) contient de la sambunigrine, qui libère du cyanure.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe aucune donnée relative à l'innocuité du sureau durant la grossesse ou l'allaitement<sup>5</sup>.

**CONCLUSION** – Dans des études d'envergure à répartition aléatoire et contrôlées, le traitement rapide par un antiviral comme l'oseltamivir (*Tamiflu* et génériques) s'est montré efficace pour raccourcir la durée des symptômes grippaux, et il diminuerait aussi le risque de complications de la grippe<sup>6</sup>. On ne dispose à ce jour d'aucune donnée acceptable selon laquelle le sureau soit efficace pour prévenir ou traiter la grippe et son innocuité n'est pas élucidée. ■

1. Z Zakay-Rones et coll. Inhibition of several strains of influenza virus *in vitro* and reduction of symptoms by an elderberry extract (*Sambucus nigra* L.) during an outbreak of influenza B Panama. *J Altern Complement Med* 1995; 1:361.
2. C Krawitz et coll. Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically-relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11:16.
3. RS Porter et RF Bode. A review of the antiviral properties of black elder (*Sambucus nigra* L.) products. *Phytother Res* 2017; 31:533.
4. Z Zakay-Rones et coll. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res* 2004; 32:132.
5. L Holst et coll. Echinacea and elderberry-should they be used against upper respiratory tract infections during pregnancy? *Front Pharmacol* 2014; 5:31.
6. Antiviraux dans le traitement et la prophylaxie de la grippe saisonnière. *Lettre Médicale* 2019; 42:161.

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

[medicalletter.org/cme-program](http://medicalletter.org/cme-program)

### Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- ▶ **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.
- ▶ **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.
- ▶ **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 credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.

**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 01/01/2019. 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).



**AOA:** This activity, being ACCME (AMA) accredited, 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.

#### PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.  
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for Merck, Pfizer, and BMS.

#### 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 *Symjepi*, an epinephrine prefilled syringe, for treatment of anaphylaxis and describe how it compares to epinephrine auto-injectors.
2. Discuss the evidence to support the use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.
3. Review the efficacy and safety of fostatinib (*Tavalisse*) for treatment of chronic immune thrombocytopenia.
4. Discuss the potential benefits and risks of oxybutynin for treatment of hot flashes in women with breast cancer.
5. Discuss the mechanism of the interaction between opioid agonists and oral P2Y<sub>12</sub> platelet inhibitors and its implications for treatment of acute coronary syndrome.

**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](mailto: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](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1566 Questions

(Correspond to questions #31-40 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

#### An Epinephrine Prefilled Syringe (*Symjepi*) for Anaphylaxis

- The main difference between *Symjepi* and *EpiPen* is that *Symjepi* is:
  - more effective
  - safer
  - available in a lower dose
  - injected manually
- Symjepi*:
  - costs less than *EpiPen*
  - is smaller than *Auvi-Q*
  - provides audio instructions
  - all of the above

#### Cardiovascular Benefits of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes

- Which of the following is recommended in addition to metformin for a 54-year-old man with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease who requires an additional drug to lower his A1C?
  - dulaglutide
  - empagliflozin
  - lixisenatide
  - glimepiride
- Which SGLT2 inhibitor has been associated with an increased risk of lower limb amputation, primarily at the level of the toe or metatarsal?
  - canagliflozin
  - dapagliflozin
  - empagliflozin
  - all of the above

#### Fostamatinib (*Tavalisse*) for ITP

- In the FIT1 and FIT2 trials in patients with persistent/chronic ITP that had not responded to  $\geq 1$  prior treatment, what percentage of patients achieved a stable response with fostamatinib?
  - 18%
  - 25%
  - 34%
  - 58%

- In clinical trials, the 2 most common adverse effects of fostamatinib were:
  - nausea and vomiting
  - vomiting and diarrhea
  - diarrhea and hypertension
  - anemia and neutropenia

#### Oxybutynin for Hot Flashes in Women with Breast Cancer

- Oxybutynin is an:
  - antiestrogen
  - anticonvulsant
  - anticholinergic
  - antidepressant
- A 48-year-old woman with a history of hormone-receptor (HR)-positive breast cancer who is taking tamoxifen has been having frequent hot flashes. She asks about taking oxybutynin. You could tell her that:
  - she could expect to have about 5-7 fewer hot flashes per week
  - her hot flashes could be less severe
  - oxybutynin can cause dry mouth, headache, upset stomach, or confusion, and long-term use might increase the risk of developing dementia
  - all of the above

#### Drug Interaction: Opioids and Oral P2Y<sub>12</sub> Platelet Inhibitors

- The mechanism by which opioid agonists can delay the antiplatelet activity of oral P2Y<sub>12</sub> platelet inhibitors is:
  - binding in the GI tract
  - induction of hepatic metabolism
  - delaying gastric emptying
  - blocking the P2Y<sub>12</sub> receptor
- Which of the following may be an alternative to oral ticagrelor in a patient with ACS who requires morphine for pain?
  - oral prasugrel
  - IV cangrelor
  - oral aspirin
  - IV heparin

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-566-H01-P; Release: February 25, 2019, Expire: February 25, 2020  
Comprehensive Exam 80: 0379-0000-19-080-H01-P; Release: July 2019, Expire: July 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.L.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](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto: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](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif spécial pour les groupes  
d'abonnement.