

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 8

12 août 2019

ML
1576

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments antitabagiques.....p. 57
Benzhydrocodone/acétaminophène contre la douleur.....p. 62

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 43, N° 8 (ML 1576)

12 août 2019

ML
1576

DANS CE NUMÉRO

Médicaments antitabagiques.....	p. 57
Benzhydrocodone/acétaminophène contre la douleur	p. 62

► Médicaments antitabagiques

TABLEAUX DANS CET ARTICLE

Quelques médicaments antitabagiques.....	p. 58
Résultats de l'étude d'efficacité EAGLES	p. 59
Tableau développé : Quelques médicaments antitabagiques (en anglais)	en ligne

Le tabagisme demeure la première cause évitable de décès au Canada et aux États-Unis. L'abandon du tabac exige souvent un traitement pharmacologique et un soutien comportemental^{1,2}.

REMPLACEMENT DE LA NICOTINE – Tous les traitements de remplacement de la nicotine (TRN) homologués par Santé Canada et la FDA administrent de la nicotine aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine situés dans le système nerveux central (SNC) à une dose inférieure et à une vitesse sensiblement plus lente que les cigarettes classiques et les dispositifs électroniques d'administration de nicotine. La nicotine subit un métabolisme de premier passage important, ce qui en limite l'efficacité dans les préparations orales. Les gommes à mâcher, pastilles et timbres de nicotine sont commercialisés en vente libre aux É.-U. pour les personnes de ≥ 18 ans; ils semblent être aussi efficaces que les produits contenant de la nicotine sur ordonnance (inhalateur buccal [en vente libre au Canada] et vaporisateur nasal [non homologué au Canada]).

Voie transdermique – Les **timbres** de nicotine administrent la nicotine de manière continue, mais le pic des concentrations sériques se fait attendre pendant 6 à 8 heures, et les timbres administrent la nicotine au SNC plus lentement que tous les autres TRN.

Action rapide – La nicotine des **gommes à mâcher**, des **pastilles** ou des **inhalateurs buccaux** est absorbée dans la muqueuse buccale. Le pic des concentrations sériques est atteint en 20-60 minutes. Si la nicotine est avalée, le métabolisme de premier passage en réduit la biodisponibilité.

De tous les TRN, le **vaporisateur nasal** de nicotine agit le plus rapidement (mais quand-même beaucoup plus lentement que la cigarette); le pic des concentrations sériques est atteint en 4-15 minutes. Les patients rapportent que les symptômes de sevrage de la nicotine sont soulagés plus rapidement avec le vaporisateur nasal qu'avec les autres présentations de TRN.

Résumé : Médicaments antitabagiques

- ▶ L'abandon du tabac peut être réalisé efficacement et en toute sécurité au moyen d'un traitement pharmacologique et d'un soutien comportemental.
- ▶ Tous les traitements de remplacement de la nicotine (TRN) semblent être à peu près aussi efficaces les uns que les autres; l'association d'un timbre et d'une présentation à action rapide est plus efficace que ces traitements utilisés seuls.
- ▶ Le bupropion SR est une forme de TRN individuelle efficace.
- ▶ La varénicline est la monothérapie la plus efficace; elle est tout aussi efficace que la TRN d'association.
- ▶ La durée optimale du traitement est inconnue; la plupart des patients nécessitent un traitement efficace pendant au moins 3 à 6 mois.
- ▶ L'efficacité et l'innocuité des cigarettes électroniques pour arrêter de fumer n'ont pas été démontrées.

En monothérapie, un TRN à action rapide doit être pris régulièrement pour prévenir les symptômes de sevrage de la nicotine.

Efficacité – Tous les TRN augmentent le taux d'abandon du tabac de 50 à 60 %. À court terme, ils limitent aussi la prise pondérale associée à l'abandon du tabac^{3,4}. L'association d'un timbre et d'une présentation à action rapide est plus efficace que ces traitements utilisés seuls⁵.

Effets indésirables – Les **timbres transdermiques** de nicotine sont généralement bien tolérés, mais un prurit au point d'application, l'insomnie et des rêves intenses peuvent survenir. Le retrait du timbre au coucher peut limiter, voire éliminer les rêves intenses et autres troubles du sommeil. La **gomme à mâcher** à la nicotine peut causer flatulences, indigestion, nausées, goût déplaisant, hoquet et douleurs dans la bouche, la gorge et les mâchoires. Les **pastilles** de nicotine peuvent causer irritation de la bouche, pyrosis, hoquet et nausées. L'**inhalateur buccal** de nicotine peut causer une légère irritation de la bouche et du pharynx ainsi qu'une toux; une tolérance à l'effet irritant apparaît habituellement après un ou deux jours. Le **vaporisateur nasal** de nicotine peut causer brûlures et picotements transitoires de la muqueuse nasale, irritation pharyngée, bouffées vasomotrices, toux, éternuements, larmolement, rhinorrhée et nausées; ces effets indésirables sont fréquemment la cause de l'abandon du traitement.

Interactions médicamenteuses – La nicotine n'inhibe les isoenzymes du CYP450 de manière cliniquement significative. La fumée du tabac, et non pas la nicotine, induit les CYP1A2, CYP2E1 et certaines uridines diphosphate glucuronosyltransférases (UGT); elle peut stimuler le

Tableau 1. Quelques médicaments antitabagiques

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ^{1,2}	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ¹⁵
Traitements de remplacement de la nicotine (TRN)				
Timbre transdermique de nicotine ⁴ – générique <i>NicoDerm</i> (Johnson & Johnson); <i>NicoDerm CQ</i> (GSK) aux É.-U. <i>Habitrol</i> (GSK)	timbres de 7, 14, 21 mg/24 h	1 timbre/jour ⁵	44,20 ⁶ \$ 63,30 ⁶	69,30 ⁶ \$ 109,70 ⁶
Gomme de nicotine polacrilex ^{4,9} – générique Gomme <i>Nicorette</i> (Johnson & Johnson; GSK aux É.-U.) <i>Thrive Gum</i> (GSK)	2, 4 mg/morceau	8-24 morceaux/jour ^{5,7,8,16}	60,00 101,30 N.D.	46,80 74,10 55,00
Pastille de nicotine polacrilex ^{4,9} – générique Pastille <i>Nicorette</i> (Johnson & Johnson; GSK aux É.-U.) <i>Thrive Lozenge</i> (GSK)	2, 4 mg/pastille ¹⁷ 1, 2, 4 mg/pastille	8-20 pastilles/jour ^{5,7,10}	89,60 99,60 N.D.	52,10 74,10 55,00
Inhalateur oral de nicotine – <i>Nicotrol</i> (Pfizer) <i>Inhalateur Nicorette</i> (Johnson & Johnson)	cartouches de 10 mg cartouches de 4 mg	4-16 cartouches/jour ⁵ 4-12 cartouches/jour ⁵	416,60 ¹¹ N.D.	N.H.C. 98,30
Vaporisateur nasal de nicotine – <i>Nicotrol NS</i> (Pfizer)	200 vapo./flacon de 10 mL (0,5 mg/vapo.)	2 vapo. 8-40 f.p.j. (max. 10 vapo./h) ⁴	328,00 ¹²	N.H.C.
Vaporisateur buccal de nicotine ⁴ – <i>Nicorette VapoEclair</i> (Johnson & Johnson)	150 vapo./unité (1 mg/vapo.)	2 vapo. 8-32 f.p.j. (max. 4 vapo./h)	N.D.	103,30 ²¹
Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline				
Bupropion SR – générique <i>Wellbutrin SR</i> (Bausch Health Canada; GSK aux É.-U.) ¹⁴ <i>Zyban</i> (Bausch Health Canada; GSK aux É.-U.)	co. SR à 100, 150, 200 mg ^{13,18,19} co. SR à 150 mg ²⁰	150 mg PO 1 f.p.j. x 3 jours, puis 150 mg PO 2 f.p.j.	21,00 445,30 247,80	13,80 66,30 68,30
Agoniste partiel du récepteur nicotinique				
Tartrate de varénicline – générique <i>Champix</i> ; <i>Chantix</i> aux É.-U. (Pfizer)	co. à 0,5, 1 mg	0,5 mg PO 1 f.p.j. x 3 jours, puis 0,5 mg 2 f.p.j. aux jours 4-7, puis 1 mg 2 f.p.j.	N.D. 451,40	83,10 116,90

SR : libération retardée; f.p.j. : fois par jour; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.H.C. : non homologué au Canada

- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
- Les patients doivent recevoir un traitement efficace pendant au moins 3 à 6 mois. En général, la dose de TRN peut être progressivement réduite à la fin du traitement; il est habituellement possible d'arrêter le bupropion SR et la varénicline sans réduire graduellement les doses, mais certains cliniciens recommandent de le faire.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juin 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- En vente libre pour les personnes de ≥ 18 ans.
- Voir les instructions sur l'augmentation posologique dans le tableau développé (en anglais) à : medicalletter.org/TMS-article-1576c.
- Prix de 28 timbres transdermiques.
- Il faut éviter de boire ou de manger durant les 15 minutes suivant l'utilisation d'une gomme à mâcher ou d'une pastille.
- Un deuxième morceau de gomme à mâcher peut être utilisé dans l'heure suivante. Il est déconseillé de mâcher les morceaux de gomme les uns à la suite des autres.
- Aussi présent en pastilles miniatures.
- Maximum de 5 pastilles sur 6 heures ou de 20 pastilles/jour (maximum de 15 pastilles/jour au Canada). Il est déconseillé d'utiliser plus d'une pastille à la fois ou de les utiliser les unes à la suite des autres.
- Prix pour 168 cartouches de 10 mg; chaque cartouche administre 4 mg de nicotine.
- Prix de 3 flacons de 10 mL.
- Seuls les comprimés SR génériques à 150 mg sont homologués par la FDA comme aide à l'abandon du tabac. Au Canada, aucun produit générique n'est homologué à titre d'aide à l'abandon du tabac.
- Non homologué par Santé Canada ni la FDA comme aide à l'abandon du tabac.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2019).
- Au Canada, la dose habituelle chez les adultes est de 8-20 morceaux par jour.
- Commercialisées au Canada en pastilles de 1, 2 et 4 mg.
- Le bupropion générique est commercialisé au Canada en comprimés SR à 100 et 150 mg.
- Wellbutrin SR* est commercialisé au Canada en comprimés SR à 150 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés pelliculés à 150 mg.
- Prix de 3 unités.

métabolisme et diminuer l'efficacité des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes, comme la clozapine (*Clozaril* et autres [et génériques au Canada]), l'olanzapine (*Zyprexa* et génériques) et le propranolol (*Inderal* et autres [et générique au Canada])⁶⁻⁸. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de ces médicaments lorsque les patients arrêtent de fumer.

BUPROPION – Le bupropion, qui est utilisé principalement dans le traitement de la dépression, est doté d'une certaine activité inhibitrice des récepteurs nicotiniques et peut aussi contribuer à l'abandon du tabac en inhibant la recapture de la dopamine. Une formulation à libération retardée de bupropion (*Zyban*) est homologuée par Santé Canada et la FDA comme aide à l'abandon du tabac. Il faut entreprendre un traitement par le bupropion SR (à libération retardée) 7-14 jours avant la date d'abandon prévue pour permettre aux concentrations sériques d'atteindre l'état d'équilibre.

Efficacité – Dans des études à court terme, le bupropion SR a doublé le taux d'abandon du tabac comparativement au placebo. Le bupropion s'est montré être aussi efficace qu'une forme individuelle de TRN pour augmenter le taux d'abandon du tabac à long terme (≥ 6 mois) et limiter la prise pondérale⁹.

Effets indésirables – Le bupropion est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents dans le cadre des études cliniques étaient insomnie et sécheresse buccale. Céphalées, nausées et anxiété peuvent aussi survenir¹⁰. Le bupropion SR est lié à une hausse proportionnelle à la dose du risque de convulsions; les patients qui présentent des antécédents d'épilepsie, d'AVC, de tumeur cérébrale, de traumatisme majeur à la tête, d'anorexie ou de boulimie ne doivent pas prendre le bupropion.

Interactions médicamenteuses – Le bupropion est métabolisé principalement par les CYP2B6 en hydroxybupropion, son métabolite le plus actif. Les

inhibiteurs ou inducteurs du CYP2B6 modifient les concentrations sériques d'hydroxybupropion et en réduisent par conséquent l'efficacité ou la toxicité. Le bupropion et l'hydroxybupropion inhibent le CYP2D6; de nombreux antidépresseurs, antipsychotiques, bêtabloquants et antiarythmiques de classe Ic sont des substrats du CYP2D6 et doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui prennent le bupropion⁶. L'utilisation du bupropion avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 2 semaines suivant son arrêt est contre-indiquée. Les médicaments qui abaissent le seuil épileptique, comme les antidépresseurs tricycliques ou la théophylline doivent être utilisés avec prudence.

VARÉNICLINE – L'agoniste partiel des récepteurs nicotiniques tartrate de varénicline (*Champix*; *Chantix* aux É.-U.) est homologué par Santé Canada et la FDA comme aide à l'abandon du tabac¹¹. La varénicline se lie sélectivement aux récepteurs nicotiniques neuronaux $\alpha_4\beta_2$ de l'acétylcholine, qui médient la libération de dopamine dans le cerveau, soulageant ainsi l'envie irrépressible de fumer et les symptômes de sevrage pendant la période d'abstinence. L'affinité de la varénicline pour les récepteurs $\alpha_4\beta_2$ est plus grande que celle de la nicotine, ce qui réduit le sentiment de récompense lié au tabagisme. Il faut entreprendre le traitement par la varénicline 7 jours avant la date prévue d'abandon pour permettre aux concentrations sériques d'atteindre l'état d'équilibre.

Efficacité – Dans des études à répartition aléatoire et contrôlées, tant celles à court-terme que quelques autres ayant duré jusqu'à un an, la varénicline s'est montrée plus efficace qu'une forme individuelle de TRN ou que le bupropion, et aussi efficace que le TRN d'association (timbres de nicotine et TRN à action rapide) pour augmenter le taux d'abandon du tabac^{12,13}. Dans une étude menée en mode ouvert auprès de 1086 fumeurs, les taux d'abandon à 26 et 52 semaines étaient comparables sous la varénicline, le TRN d'association et un timbre de nicotine seul; le niveau de dépendance des sujets était relativement faible à l'inclusion¹⁴.

Dans une étude non publiée, résumée sur la notice d'emballage, 312 fumeurs de 12 à 19 ans ont été répartis aléatoirement à la varénicline à dose basée sur le poids corporel ou à un placebo pendant 12 semaines, suivies de 40 semaines sans traitement; tous les patients ont reçu du counseling pendant l'étude. Comparativement au placebo, aucune amélioration du taux d'abstinence n'a été observée aux semaines 9-12. La varénicline n'est pas recommandée chez les patients de ≤ 16 ans.

Effets indésirables – La varénicline est généralement bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des études cliniques étaient nausées, troubles du sommeil, rêves anormaux, céphalées, constipation, vomissements et flatulences. Dans le cadre d'études observationnelles, la varénicline a été associée à des symptômes neuropsychiatriques, à l'exacerbation de troubles psychiatriques préexistants, à un comportement suicidaire et à la hausse de l'incidence des événements cardiovasculaires¹⁵. Toutefois, la varénicline n'a pas été liée à un risque accru d'événements cardiovasculaires ou neuropsychiatriques comparativement au TRN ou au bupropion dans une étude de cohorte rétrospective menée auprès d'environ 165 000 patients¹⁶. Des analyses récentes d'études cliniques n'ont pas donné lieu à l'intensification des comportements suicidaires chez les patients sous la varénicline par rapport aux patients sous le TRN, le bupropion ou un placebo¹⁷. La varénicline a augmenté le taux d'abandon chez les patients atteints d'un trouble psychiatrique, sans causer d'effets indésirables neuropsychiatriques significatifs^{18,19}.

Interactions médicamenteuses – La varénicline ne cause pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

UN ESSAI CLINIQUE COMPARATIF – Dans une étude de pharmacovigilance à double insu (EAGLES), 8144 fumeurs motivés à arrêter, atteints ou non d'un trouble psychiatrique diagnostiqué ont été répartis aléatoirement à la varénicline à raison de 1 mg deux fois par jour, au bupropion SR à raison de 150 mg deux fois par jour, à un timbre transdermique de nicotine de 21 mg par jour avec réduction graduelle de la dose ou à un placebo pendant 12 semaines, suivies de 12 semaines sans traitement. Le taux d'abstinence continue était significativement plus élevé sous tous les traitements actifs que sous le placebo (voir le Tableau 2). La varénicline était le traitement le plus efficace; le bupropion et les timbres de nicotine étaient d'efficacité comparable.

Les patients exempts d'un trouble psychiatrique sous traitement actif ont subi moins d'événements neuropsychiatriques que les patients sous le placebo. Les patients aux prises avec un trouble psychiatrique sous traitement actif ont subi légèrement plus d'événements neuropsychiatriques que les patients sous le placebo (6,5 % sous la varénicline, 6,7 % sous le bupropion SR et 5,2 % sous les timbres de nicotine c. 4,9 % sous le placebo). La plupart de ces événements étaient transitoires et n'ont pas eu de conséquences graves²⁰. Santé Canada et la FDA se sont appuyés sur les résultats de l'étude EAGLES pour consentir

Tableau 2. Résultats de l'étude d'efficacité EAGLES¹

	Varénicline (n = 2037)	Bupropion SR (n = 2034)	Timbres de nicotine (n = 2038)	Placebo (n = 2035)
Tous les patients				
Abstinence continue, semaines 9-12	33,5 %*	22,6 %†	23,4 %†	12,5 %
Abstinence continue, semaines 9-24	21,8 %*	16,2 %†	15,7 %†	9,4 %
Cohorte de patients psychiatriques	(n = 1032)	(n = 1033)	(n = 1025)	(n = 1026)
Abstinence continue, semaines 9-12	29,2 %*	19,3 %†	20,4 %†	11,4 %
Abstinence continue, semaines 9-24	18,3 %*	13,7 %†	13,0 %†	8,3 %
Cohorte de patients non psychiatriques	(n = 1005)	(n = 1001)	(n = 1013)	(n = 1009)
Abstinence continue, semaines 9-12	38,0 %*	26,1 %†	26,4 %†	13,7 %
Abstinence continue, semaines 9-24	25,5 %*	18,8 %†	18,5 %†	10,5 %

SR : à libération retardée

*Différence statistiquement significative c. tous les autres traitements; †Différence statistiquement significative c. placebo seulement.

1. RM Anthenelli et coll. Lancet 2016; 387:2507.

au retrait de l'avertissement encadré à propos des effets neuropsychiatriques graves dans les monographies de la varénicline et du bupropion.

TRAITEMENT D'ASSOCIATION – L'association de TRN, surtout l'association d'un timbre et d'une présentation à action rapide est généralement plus efficace que la forme individuelle de TRN pour arrêter de fumer⁵. La TRN associée à d'autres médicaments s'est aussi montrée bénéfique.

Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 127 fumeurs atteints de comorbidités, le taux d'abstinence à 26 semaines était significativement plus élevé sous **un timbre de nicotine associé à un inhalateur buccal de nicotine à volonté et au bupropion SR** que sous le schéma standard de réduction progressive de la dose sur 10 semaines avec le timbre seulement (35 c. 19 %)²¹.

Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 446 fumeurs comptant une phase de traitement de 12 semaines et un suivi de 12 semaines, le taux d'abstinence continue était significativement plus élevé sous la **varénicline associée à un timbre de nicotine** que sous la varénicline seule à 12 semaines (55,4 c. 40,9 %) et à 24 semaines (49,0 c. 32,6 %)²².

Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 506 fumeurs, le taux d'abstinence prolongée était supérieur sous la **varénicline associée au bupropion SR** que sous la varénicline seule à 12 semaines (53,0 c. 43,2 %), 26 semaines (36,6 c. 27,6 %) et 52 semaines (30,9 c. 24,5 %), mais les différences étaient statistiquement significatives seulement aux semaines 12 et 26²³.

Dans une étude prospective contrôlée par placebo menée auprès de 122 fumeurs de sexe masculin qui n'avaient pas réussi à réduire de > 50 % leur consommation de cigarettes à l'aide du timbre de nicotine (non-répondeurs), on n'a observé aucune différence significative pour ce qui est de l'abstinence continue aux semaines 8-11 entre les patients sous la **varénicline associée au bupropion SR** et les patients sous la varénicline seule (32,1 c. 45,6 %). Cependant, le traitement d'association s'est montré significativement plus efficace que sous la monothérapie dans un sous-groupe de non-répondeurs qui présentaient une forte dépendance à la nicotine à l'inclusion dans l'étude (66,7 c. 36,4 %)²⁴.

DURÉE DU TRAITEMENT – Un traitement pharmacologique prolongé peut améliorer le taux d'abstinence²⁵. Un traitement efficace doit persister au moins 3-6 mois chez la plupart des patients. Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 525 fumeurs en quête d'un traitement, le timbre de nicotine utilisé pendant jusqu'à un an s'est révélé être sûr, mais pas plus efficace qu'un traitement de 24 semaines²⁶. En général, la dose du TRN peut être progressivement diminuée à la fin du traitement; le bupropion SR et la varénicline sont habituellement arrêtés sans réduction graduelle de la dose, mais certains cliniciens recommandent de réduire la dose graduellement.

STRATÉGIES D'ABANDON DU TABAC – La pratique standard consiste à informer les patients que l'arrêt brusque est plus efficace que l'abandon progressif du tabac, mais les études ayant comparé ces deux stratégies ont produit des résultats contradictoires²⁷.

Une méta-analyse de 10 études a montré que la réduction de la consommation de cigarettes avant la date prévue d'abandon et l'arrêt brusque produisaient des taux d'abstinence comparables²⁸.

Dans une étude de non-infériorité à répartition aléatoire menée auprès de 697 fumeurs adultes sous TRN, l'arrêt brusque avait plus tendance que la diminution progressive (réduction de 75 % de la consommation initiale de cigarettes sur 2 semaines avant la date prévue d'abandon) à permettre l'abstinence à 4 semaines (49,0 c. 39,2 %) et à 6 mois (22,0 c. 15,5 %) après la date d'abandon prévue²⁹.

L'envoi par la poste de timbres de nicotine gratuits aux fumeurs voulant arrêter, les incitatifs financiers et la consommation de cigarettes à taux de nicotine réduit sont d'autres stratégies ayant eu un succès minimal à modéré dans les cas d'abandon du tabac ou de réduction de la consommation de cigarettes³⁰⁻³³.

DISPOSITIFS ÉLECTRONIQUES D'ADMINISTRATION DE NICOTINE – Les cigarettes électroniques sont annoncées comme une solution plus sûre, plus pratique et socialement acceptable à la cigarette classique. Elles n'ont pas été homologuées par Santé Canada ni la FDA comme produit d'aide à l'abandon du tabac. Santé Canada a fait le commentaire suivant : « Bien que les données continuent de faire surface, certaines d'entre elles laissent croire que la cigarette électronique serait liée à l'amélioration du taux de réussite » des efforts pour arrêter de fumer. Les cigarettes électroniques sont des dispositifs munis d'une pile qui contiennent typiquement un élément chauffant (atomiseur) et un réservoir de liquide (généralement de la nicotine dissoute dans du propylène glycol et/ou de la glycérine). Lorsque l'utilisateur inhale ou active le dispositif en pressant sur un bouton, la nicotine liquide est vaporisée sous forme d'une brume visible.

Essais cliniques – Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 657 fumeurs de cigarettes classiques qui souhaitaient arrêter de fumer, le taux d'abstinence à 6 mois n'était pas significativement supérieur sous la cigarette électronique contenant 16 mg de nicotine (7,3 %) que sous le timbre de nicotine à 21 mg (5,8 %) ou la cigarette électronique contenant un placebo (4,1 %)³⁴.

Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 886 fumeurs qui avait comparé le TRN choisi par le participant, y compris les associations, aux cigarettes électroniques pour arrêter de fumer, le taux d'abstinence à 52 semaines était significativement plus élevé dans le groupe cigarettes électroniques que dans le groupe TRN (18,0 c. 9,9 %). Parmi les patients ayant rapporté être abstinents à la semaine 52, significativement plus de patients du groupe cigarette électronique utilisaient toujours à 52 semaines le produit auquel ils avaient été répartis (80 c. 9 % dans le groupe TRN). Une baisse plus marquée de la toux et de la production d'expectorations a été observée à 52 semaines par rapport au départ chez les utilisateurs de cigarettes électroniques comparativement aux utilisateurs de TRN³⁵.

Dans une méta-analyse de 38 études menées auprès de fumeurs de cigarettes classiques, y compris certains qui souhaitaient arrêter, les sujets sous la cigarette électronique étaient 28 % moins enclins à abandonner la cigarette classique que les sujets qui n'avaient pas utilisé la cigarette électronique³⁶.

Effets indésirables – L'innocuité prolongée des cigarettes électroniques est inconnue^{37,38}. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans le cadre des études cliniques étaient irritation de la bouche et du pharynx ainsi que toux sèche. Le fait de fumer la cigarette électronique tous les jours, consommation ajustée en fonction de la

consommation de cigarettes classiques, est associée à l'infarctus du myocarde³⁹. Des pneumonies lipéïdiques ont été rapportées⁴⁰. Chez les non-fumeurs, l'exposition répétée à la nicotine des cigarettes électroniques pourrait entraîner la dépendance à la nicotine. L'utilisation de cigarettes électroniques augmente chez les adolescents et cela est particulièrement préoccupant, car elle pourrait entraîner la dépendance ultérieure aux cigarettes classiques⁴¹.

Substances toxiques – Dans une étude des biomarqueurs totalisant 5105 sujets ayant fourni des échantillons d'urine, des taux mesurables de substances toxiques du tabac, y compris des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des nitrosamines spécifiques au tabac et des composés organiques volatils, ont été détectés chez les sujets qui avaient exclusivement fumé les cigarettes électroniques, mais les taux étaient plus faibles que ceux mesurés chez les fumeurs de cigarettes classiques. Le taux maximal de substances toxiques a été relevé chez les personnes qui fumaient à la fois la cigarette électronique et les cigarettes classiques⁴².

Dans une analyse chimique des émissions de cigarette électronique, des substances toxiques potentiellement carcinogènes, comme l'oxyde de propylène et le glycidol ont été retrouvées dans le liquide et la vapeur des cigarettes électroniques; le taux de substances toxiques était maximal à l'emploi des dispositifs qui atteignaient les températures les plus élevées (p. ex. vaporisateur à simple bobine c. double bobine) et ceux dans lesquels des résidus s'étaient accumulés⁴³. Il a aussi été montré que la vapeur de la cigarette électronique contient des substances potentiellement toxiques et carcinogènes à des niveaux plus faibles que ceux mesurés dans la fumée des cigarettes classiques, mais à des taux supérieurs à ceux relevés dans l'air ambiant⁴⁴⁻⁴⁶.

Dans deux études ayant effectué des bronchoscopies et recueilli des échantillons d'expectorations, des modifications des cellules épithéliales et des protéines de défense ont été détectées plus fréquemment dans les poumons des utilisateurs de cigarette électronique que dans les poumons des non-fumeurs^{47,48}. Dans une étude *in vitro*, la viabilité des cellules endothéliales exposées aux vapeurs de cigarette électronique était significativement diminuée, alors que les taux de radicaux libres d'oxygène et d'autres marqueurs de dysfonction des cellules endothéliales étaient accrus⁴⁹.

GROSSESSE – Le counseling est le traitement de choix des fumeuses pendant la grossesse. On sait que la nicotine est responsable d'effets indésirables sur la mère et le fœtus, mais le TRN serait moins nuisible que le tabagisme pour le fœtus; le tabagisme est lié à une incidence accrue de faible poids à la naissance et de complications périnatales et postnatales. Le TRN peut augmenter d'environ 40 % le taux d'abandon du tabac à la fin de la grossesse, et dans une étude ayant suivi les nouveau-nés après leur naissance, il était associé à un meilleur développement⁵⁰.

Les données relatives au bupropion et à la varénicline durant la grossesse ne pointent pas vers un risque accru de malformations congénitales majeures. La toxicité fœtale a été observée chez des animaux ayant reçu des doses supérieures aux doses maximales recommandées chez l'homme. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Quelques médicaments antitabagiques (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1576c>

1. AL Siu et coll. Behavioral and pharmacotherapy interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015; 163:622.
2. RS Barua et coll. 2018 ACC expert consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:3332.
3. J Hartmann-Boyce et coll. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5:CD000146.
4. AC Farley et coll. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD006219.
5. N Lindson et coll. Different doses, durations, and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:CD013308.
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.
7. LA Kroon. Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1917.
8. GD Anderson et LN Chan. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55:1353.
9. JR Hughes et coll. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD000031.
10. JT Hays et JO Ebbert. Bupropion for the treatment of tobacco dependence: guidelines for balancing risks and benefits. *CNS Drugs* 2003; 17:71.
11. Varénicline (Chantix) contre la dépendance au tabac. *Lettre Médicale* 2006; 30:42.
12. EJ Mills et coll. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med* 2012; 44:588.
13. K Cahill et coll. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD009329.
14. TB Baker et coll. Effects of nicotine timbre vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:371.
15. AS Gershon et coll. Cardiovascular and neuropsychiatric events after varenicline use for smoking cessation. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:913.
16. D Kotz et coll. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3:761.
17. JR Hughes. Varenicline as a cause of suicidal outcomes. *Nicotine Tob Res* 2016; 18:2.
18. RM Anthenelli et coll. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159:390.
19. AE Evins et coll. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:145.
20. RM Anthenelli et coll. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine timbre in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387:2507.
21. MB Steinberg et coll. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:447.
22. CF Koegelenberg et coll. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:155.
23. JO Ebbert et coll. Combination varenicline and bupropion SR

- for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014; 311:155.
24. JE Rose et FM Behm. Combination varenicline/bupropion treatment benefits highly dependent smokers in an adaptive smoking cessation paradigm. *Nicotine Tob Res* 2017; 19:999.
 25. M Siahpush et coll. Association between duration of use of pharmacotherapy and smoking cessation: findings from a national survey. *BMJ Open* 2015; 5:e006229.
 26. PA Schnoll et coll. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:504.
 27. N Lindson-Hawley et coll. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. *JAMA* 2013; 310:91.
 28. N Lindson-Hawley et coll. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD008033.
 29. N Lindson-Hawley et coll. Gradual versus abrupt smoking cessation: a randomized, controlled noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2016; 64:585.
 30. JA Cunningham et coll. Effect of mailing nicotine patches on tobacco cessation among adult smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176:184.
 31. EC Donny et coll. Randomized trial of reduced-nicotine standards for cigarettes. *N Engl J Med* 2015; 373:1340.
 32. SD Halpern et coll. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2018; 378:2302.
 33. SD Halpern et coll. Randomized trial of four financial-incentive programs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2015; 372:2108.
 34. C Bullen et coll. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1629.
 35. P Hajek et coll. A randomized trial of e-cigarette versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019; 380:629.
 36. S Kalkhoran et SA Glantz. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4:116.
 37. J Hartmann-Boyce et coll. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9:CD010216.
 38. SA Glantz et DW Bareham. E-cigarettes: use, effects on smoking, risks, and policy implications. *Annu Rev Public Health* 2018; 39:215.
 39. T Alzahrani et coll. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med* 2018; 55:455.
 40. L McCauley et coll. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest* 2012; 141:1110.
 41. JL Barrington-Trimis et coll. E-cigarettes, cigarettes, and the prevalence of adolescent tobacco use. *Pediatrics* 2016; 138:e20153983.
 42. ML Goniewicz et coll. Comparison of nicotine and toxicant exposure in users of electronic cigarettes and combustible cigarettes. *JAMA Netw Open* 2018; 1:e185937.
 43. M Sleiman et coll. Emissions from electronic cigarettes: key parameters affecting the release of harmful chemicals. *Environ Sci Technol* 2016; 50:9644.
 44. R Goel et coll. Highly reactive free radicals in electronic cigarette aerosols. *Chem Res Toxicol* 2015; 28:1675.
 45. L Kosmider et coll. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014; 16:1319.
 46. ML Goniewicz et coll. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23:133.
 47. A Ghosh et coll. Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198:67.
 48. B Reidel et coll. E-cigarette use causes a unique innate immune response in the lung, involving increased neutrophilic activation and altered mucin secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:492.

49. WH Lee et coll. Modeling cardiovascular risks of e-cigarette with human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells. *J Am Coll Cardiol* 2019; 3:2722.
50. T Coleman et coll. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12:CD010078.

Benzhydrocodone/acétaminophène (Apadaz) contre la douleur

La FDA a homologué l'association à doses fixes de benzhydrocodone et d'acétaminophène à action brève *Apadaz* (KemPharm; non homologuée au Canada) dans le traitement à court terme (≤ 14 jours) de la douleur aiguë suffisamment intense pour nécessiter un traitement opioïde et pour laquelle les autres options thérapeutiques ne conviennent pas. La benzhydrocodone est un promédicament de l'hydrocodone. Des associations à doses fixes d'hydrocodone à action brève et d'acétaminophène ou d'ibuprofène sont commercialisées depuis des années et sont les produits contenant des opioïdes qui font l'objet du plus d'abus aux États-Unis (ces produits d'association ne sont pas homologués au Canada)¹. *Apadaz* a été mis au point sur la prémisse que l'inclusion d'un promédicament inactif réduirait le potentiel d'abus par voie non orale de l'association, c'est-à-dire en la fumant, en la sniffant ou en se l'injectant, mais la FDA n'a pas homologué *Apadaz* à titre de présentation dotée de propriétés dissuasives d'abus².

OPIOÏDES CONTRE LA DOULEUR AIGÜE – Dans le traitement de la douleur aiguë modérée à intense, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) associé à l'acétaminophène serait tout aussi efficace qu'un opioïde associé à l'acétaminophène³. Dans le cas de la douleur aiguë suffisamment intense pour nécessiter un traitement opioïde, on prescrit généralement des agonistes complets des récepteurs opioïdes à action brève. Les opioïdes à libération ou à action prolongée utilisés pendant > 1 semaine sont liés à un risque accru d'emploi non intentionnel à long terme^{4,5}.

Résumé : Association benzhydrocodone/acétaminophène (*Apadaz*; non homologuée au Canada)

- ▶ Association orale à doses fixe de benzhydrocodone, un promédicament de l'hydrocodone, et d'acétaminophène.
- ▶ Homologuée par la FDA pour le traitement à court terme (≤ 14 jours) de la douleur aiguë suffisamment intense pour nécessiter un traitement opioïde et pour laquelle les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- ▶ Commercialisée sous le nom commercial *Apadaz* et sous forme générique autorisée produite par le même fabricant.
- ▶ La dose de 6,12/325 mg est bioéquivalente à 7,5/325 mg de bitartrate d'hydrocodone/acétaminophène (*Norco* et génériques).
- ▶ Les effets indésirables et interactions médicamenteuses sont comparables à celles observées sous l'association hydrocodone/acétaminophène; une surdose peut entraîner la dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle.
- ▶ N'a pas démontré décourager l'usage abusif et n'est pas homologuée par la FDA comme formulation dotée de propriétés dissuasives d'abus.
- ▶ N'offre pas d'avantage par rapport à l'association hydrocodone à action brève/acétaminophène.

Tableau 1. Pharmacologie

	Benzhydrocodone	Acétaminophène
T _{max} (h)	1,5 à jeûn/2,5 après avoir mangé*	1,0 à jeûn/1,5 après avoir mangé
Métabolisme	Conversion en hydrocodone par les estérases gastro-intestinales, puis déméthylation principalement par le CYP3A4 et partiellement par le CYP2D6	Principalement dans le foie par glucuronidation et sulfonation, et par les CYP2E1, 1A2 et 3A4
Élimination	Principalement dans l'urine*	Principalement dans l'urine sous forme de métabolites
Demi-vie (h)	4,33 à jeûn/4,53 après avoir mangé*	4,78 à jeûn/5,64 après avoir mangé

* Fait référence à l'hydrocodone; la benzhydrocodone n'est pas détectée dans le plasma après l'administration orale.

BIOÉQUIVALENCE – Dans les études pharmacocinétiques menées auprès de sujets en bonne santé résumées sur la notice d'emballage, les comprimés à 6,12 mg de benzhydrocodone et 325 mg d'acétaminophène remplissaient les critères de bioéquivalence pour les composants hydrocodone et acétaminophène de 3 autres associations à action brève : le bitartrate d'hydrocodone à 7,5 mg/ibuprofène à 200 mg (non homologuée au Canada; *Vicoprofen* et génériques aux É.-U.), le tramadol à 37,5 mg/acétaminophène à 325 mg (*Tramacet* [*Ultracet* aux É.-U.] et génériques) et le bitartrate d'hydrocodone à 7,5 mg/acétaminophène à 325 mg (non homologuée au Canada; *Norco* et génériques aux É.-U.). La FDA n'a exigé aucune nouvelle étude d'efficacité pour homologuer l'association benzhydrocodone/acétaminophène.

POTENTIEL D'ABUS – Certains produits opioïdes sont reconnus par Santé Canada et la FDA comme dotés de propriétés dissuasives d'abus, mais ils sont coûteux et on ignore s'ils réduisent vraiment l'usage abusif d'opioïdes^{6,7}.

Les études *in vitro* ayant évalué la manipulation physique et l'extraction de la benzhydrocodone contenue dans les comprimés *Apadaz*, résumées sur la notice d'emballage, n'ont pas montré qu'*Apadaz* offrait un quelconque avantage par rapport aux comprimés d'hydrocodone/acétaminophène pour décourager l'usage abusif par injection intraveineuse ou en la fumant. Deux études d'évaluation du potentiel d'abus menées auprès d'utilisateurs d'opioïdes à des fins récréatives et résumées sur la notice d'emballage ont comparé les comprimés de benzhydrocodone/acétaminophène à 6,12/325 mg aux comprimés d'hydrocodone à action brève/acétaminophène à 4,54/325 mg. Après administration orale de 4, 8 ou 12 comprimés, l'exposition à l'hydrocodone et le pic de l'effet euphorisant étaient semblables dans les deux cas. Après l'administration intranasale de deux comprimés écrasés, l'exposition à l'hydrocodone et les scores de l'effet euphorisant étaient inférieurs dans le cas de l'association benzhydrocodone/acétaminophène pendant jusqu'à 2 heures après la dose, mais l'exposition d'ensemble à l'hydrocodone et le pic de l'effet euphorisant n'étaient pas significativement différents dans les deux groupes⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études d'innocuité menées auprès d'adultes en bonne santé, les effets indésirables observés le plus fréquemment sous l'association benzhydrocodone/acétaminophène étaient nausées, somnolence, vomissements, constipation, prurit, étourdissements et céphalées. La dépression respiratoire est l'effet indésirable le plus grave des opioïdes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'hydrocodone est métabolisée principalement par le CYP3A4 et partiellement par le CYP2D6. La coadministration de benzhydrocodone et d'un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 peut augmenter les concentrations plasmatiques d'hydrocodone et le risque de toxicité. La prise du médicament avec un inducteur du CYP3A4 peut diminuer l'efficacité de l'hydrocodone et causer des symptômes de sevrage⁹.

La coadministration d'opioïdes et de médicaments sérotoninergiques ou d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut causer un syndrome sérotoninergique. La prise de l'association benzhydrocodone/acétaminophène dans les 14 jours précédant ou suivant la prise d'un IMAO n'est pas recommandée.

L'administration de l'association benzhydrocodone/acétaminophène avec d'autres dépresseurs du SNC comme l'alcool, les sédatifs ou d'autres opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès. L'emploi avec les analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes comme la pentazocine (*Talwin*) ou le butorphanol (*Stadol* et génériques [génériques seulement au Canada]) diminuerait l'effet analgésique de l'hydrocodone et précipiterait les symptômes de sevrage. La rétention urinaire et la constipation sévère pouvant éventuellement entraîner un iléus paralytique peuvent survenir à l'emploi concomitant d'un opioïde et d'un anticholinergique.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'utilisation d'opioïdes pendant la grossesse est associée aux accouchements prématurés, à des retards de croissance fœtale, à la mortalité et à des malformations congénitales, y compris anomalies du tube neural, malformations cardiaques congénitales et laparosciss¹⁰. Elle peut aussi causer un syndrome néonatal de sevrage des opioïdes. Le sevrage des opioïdes pendant la grossesse est associé à des fausses-couches et à des accouchements prématurés. Les femmes enceintes qui sont physiquement dépendantes des opioïdes doivent recevoir un traitement d'entretien par agoniste des récepteurs opioïdes comme la buprénorphine ou la méthadone.

L'hydrocodone est sécrétée dans le lait maternel. Les nourrissons allaités de mères prenant l'association benzhydrocodone/acétaminophène doivent être surveillés pour détecter une dépression respiratoire. Lorsque la mère met fin au traitement par opioïde ou à l'allaitement, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nourrisson.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Une dose de 6,12/325 mg de benzhydrocodone/acétaminophène est bioéquivalente à 7,5/325 mg de bitartrate d'hydrocodone/acétaminophène. La dose recommandée d'*Apadaz* est de 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures au besoin, sans dépasser 12 comprimés par période de 24 heures. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture. La durée du traitement ne doit pas dépasser 14 jours.

Tableau 2. Quelques associations contenant de l'hydrocodone à action brève commercialisées aux É.-U.⁵

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹
Benzhydrocodone/acétaminophène – générique ² <i>Apadaz</i> (KemPharm)	co. à 4,08/325, 6,12/325, 8,16/325 mg ³	1 ou 2 co. q4-6 h (max. : 12 co./24 h)	6,50 \$ 12,90
Bitartrate d'hydrocodone/acétaminophène – générique <i>Norco</i> (Allergan)	co. à 2,5/325, 5/300, 5/325, 7,5/300, 7,5/325, 10/325 mg ⁴ co. à 5/325, 7,5/325, 10/325 mg	1 ou 2 co. q4-6 h (max. : 8 co./jour pour l'hydrocodone à 2,5 ou 5 mg et 6 co./jour pour l'hydrocodone à 7,5 ou 10 mg)	11,60 59,20
Bitartrate d'hydrocodone/ibuprofène – générique <i>Ibudone</i> (Poly Pharm) <i>Xylon 10</i> (AHP)	co. à 5/200, 7,5/200, 10/200 mg co. à 5/200, 10/200 mg co. à 10/200 mg	1 co. q4-6 h (max. : 5 co./jour)	57,10 16,70 153,90

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours à la dose disponible la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juin 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Un générique autorisé, identique au produit de marque et produit par le même fabricant.

3. Un comprimé à 6,12/325 mg est bioéquivalent à un comprimé d'hydrocodone/acétaminophène à 7,5/325 mg.

4. Également disponible en solution orale contenant 7,5/300 et 10/300 mg d'hydrocodone/acétaminophène par 15 mL.

5. Aucun de ces produits d'association n'est commercialisé au Canada.

REMS – L'association benzhydrocodone/acétaminophène est inscrite à l'annexe II des substances contrôlées. Dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), la FDA a exigé que les fabricants d'analgésiques opioïdes offrent aux praticiens des programmes d'éducation relatifs à l'utilisation correcte de ces produits.

CONCLUSION – L'association à doses fixes de benzhydrocodone et d'acétaminophène est bioéquivalente à l'association hydrocodone à action brève/acétaminophène (non homologuée au Canada; *Norco* et génériques aux É.-U.). Bien que le médicament ait été mis au point dans le but de dissuader l'abus par voie non orale, les études à ce sujet n'ont pas démontré qu'*Apadaz* était moins susceptible que les présentations d'hydrocodone à action brève/acétaminophène d'être l'objet d'un usage abusif, et il n'a pas été homologué par la FDA à titre de médicament doté de propriétés dissuasives d'abus. *Apadaz* (non homologué au Canada) n'offre aucun avantage par rapport aux associations d'hydrocodone à action brève/acétaminophène. ■

1. Opioides contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 42:9.
2. FDA advisory committee briefing document. *Apadaz*™ (benzhydrocodone HCl/acetaminophen). Joint meeting of the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. May 5, 2016. Accessible à : www.fda.gov/media/97611/download. Consulté le 1^{er} juillet 2019.
3. AK Chang et coll. Effect of a single dose of oral opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1661.
4. RA Deyo et coll. Association between initial opioid prescribing patterns and subsequent long-term use among opioid-naïve patients: a statewide retrospective cohort study. *J Gen Intern Med* 2017; 32:21.

5. A Shah et coll. Characteristics of initial prescription episodes and likelihood of long-term opioid use - United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:265.
6. Opioides dotés de propriétés dissuasives d'abus. Lettre Médicale 2017; 41:47.
7. Roxybond – Une présentation d'oxycodone à libération immédiate dotée de propriétés décourageant l'abus. Lettre Médicale 2018; 42:97.
8. SM Guenther et coll. Relative bioavailability, intranasal abuse potential, and safety of benzhydrocodone/acetaminophen compared with hydrocodone bitartrate/acetaminophen in recreational drug abusers. *Pain Med* 2018; 19:955.
9. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 March 12 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
10. VE Whiteman et coll. Maternal opioid drug use during pregnancy and its impact on perinatal morbidity, mortality, and the costs of medical care in the United States. *J Pregnancy* 2014; 2014:906723.

À venir sous peu

- ▶ Traitement génique unique dans les cas d'amyotrophie spinale
- ▶ Cladribine (*Mavenclad*) contre la sclérose en plaques
- ▶ Cyclosporine (*Cequa*) contre la sécheresse oculaire
- ▶ Médicaments contre l'anxiété

Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro?

Vos suggestions sont les bienvenues à : articles@medicalletter.org

Suivez-nous sur Twitter



Aimez-nous sur Facebook



The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

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!

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.

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:

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 companies such as 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 use 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 activity, the participant will be able to:

1. Discuss the pharmacologic options available for smoking cessation and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and potential adverse effects.
2. Determine the most appropriate therapy for smoking cessation given the clinical presentation of an individual patient.
3. Review the efficacy and safety of the fixed-dose, short-acting combination of benzhydrocodone and acetaminophen (*Apadaz*) for short-term treatment of acute pain.

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 PAGE

To earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1576 Questions

(Correspond to questions #1-10 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Drugs for Smoking Cessation

1. The fastest-acting nicotine replacement formulation is the:
 - a. gum
 - b. oral inhaler
 - c. lozenge
 - d. nasal spray
2. Which combination of nicotine replacement products has been shown to be more effective than nicotine monotherapy?
 - a. gum and nasal spray
 - b. transdermal patch and any rapid-acting formulation
 - c. gum and oral inhaler
 - d. lozenge and nasal spray
3. A 28-year-old man has been applying a 14-mg transdermal nicotine patch every morning for about a week. He hasn't been smoking, but he is having difficulty sleeping because of vivid dreams. To help improve his sleep, you should advise him to:
 - a. increase to a 21-mg patch
 - b. remove the patch at bedtime
 - c. take zolpidem at bedtime
 - d. apply the patch at bedtime
4. Bupropion SR has been associated with a dose-related increase in the risk of:
 - a. seizures
 - b. anaphylaxis
 - c. aplastic anemia
 - d. hemolytic anemia
5. Varenicline is more effective for smoking cessation than:
 - a. placebo
 - b. a rapid-onset nicotine replacement therapy
 - c. bupropion
 - d. all of the above
6. Effective smoking cessation pharmacotherapy should be continued for at least:
 - a. 3-6 months
 - b. 6-9 months
 - c. 6-12 months
 - d. 12 months

7. The EAGLES trial found that:
 - a. varenicline causes serious neuropsychiatric effects in patients with and without a psychiatric disorder
 - b. varenicline causes serious neuropsychiatric effects in patients with a psychiatric disorder, but not in patients without one
 - c. bupropion causes serious neuropsychiatric effects in patients with a psychiatric disorder, but not in patients without one
 - d. neither varenicline nor bupropion causes serious neuropsychiatric effects
8. E-cigarettes:
 - a. have been approved by the FDA for use as smoking cessation aids
 - b. have produced mixed results in clinical trials for smoking cessation
 - c. are significantly more effective than varenicline for smoking cessation
 - d. have not been associated with adverse effects
9. Used in pregnancy, nicotine replacement therapy to aid smoking cessation:
 - a. has been shown to increase smoking cessation rates
 - b. was associated with better developmental outcomes in one trial
 - c. may be less harmful to the fetus than smoking
 - d. all of the above

Benzhydrocodone/Acetaminophen (Apadaz) for Pain

10. The results of abuse-deterrence studies comparing benzhydrocodone/acetaminophen (Apadaz) with hydrocodone/acetaminophen led the FDA to conclude that:
 - a. there was no overall advantage with benzhydrocodone in deterring extraction of the drug by physical manipulation
 - b. overall hydrocodone exposure was not significantly different with the new combination
 - c. peak effects of drug liking were not significantly different with the new combination
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-576-H01-P; Release: July 15, 2019, Expire: July 15, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

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, MLS, 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:** Élie 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
Téléec.: 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.