

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 13

21 octobre 2019

ML  
1581

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

Léfamuline ( <i>Xenleta</i> ) contre la pneumonie bactérienne extra-hospitalière .....	p. 97
Poudre nasale de glucagon ( <i>Baqsimi</i> ) dans le traitement de l'hypoglycémie grave .....	p. 100
<i>Duaklir Pressair</i> – Un autre inhalateur d'AMLA/ABAP dans la MPOC.....	p. 101
<i>Qmiiz ODT</i> – Un comprimé orodispersible de méloxicam .....	p. 103
En bref – <i>Ezallor Sprinkle</i> – Une nouvelle présentation de rosuvastatine.....	p. 104

## 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 clientele: 800-211-2769

# La Lettre Médicale®

## Sur les Médicaments et la Thérapeutique

### Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 13 (ML 1581)

21 octobre 2019

ML  
1581

#### DANS CE NUMÉRO

Léfamuline ( <i>Xenleta</i> ) contre la pneumonie bactérienne extra-hospitalière .....	p. 97
Poudre nasale de glucagon ( <i>Baqsimi</i> ) dans le traitement de l'hypoglycémie grave .....	p. 100
<i>Duaklir Pressair</i> – Un autre inhalateur d'AMLA/ABAP dans la MPOC.....	p. 101
<i>Qmiiz ODT</i> – Un comprimé orodispersible de méloxicam .....	p. 103
En bref – <i>Ezallor Sprinkle</i> – Une nouvelle présentation de rosuvastatine.....	p. 104

## Léfamuline (*Xenleta*) contre la pneumonie bactérienne extra-hospitalière

L'antibiotique semi-synthétique de la famille des pleuromutilines léfamuline (*Xenleta* – Nabriva; non homologuée au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement intraveineux et oral de la pneumonie bactérienne extra-hospitalière (PEH) chez les adultes. Il s'agit de la première pleuromutiline à action générale à recevoir l'homologation aux États-Unis; l'onguent topique à 1 % de rétapamuline (*Altabax*; non commercialisé au Canada) a été homologué en 2007 dans le traitement topique de l'impétigo<sup>1</sup>.

**PEH** – La PEH est l'une des principales causes d'hospitalisation et de décès chez les adultes, surtout les personnes âgées<sup>2</sup>. Les pathogènes responsables sont *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae* et les espèces de *Legionella*.

**TRAITEMENT STANDARD** – Pour le traitement ambulatoire de la PEH chez les adultes par ailleurs en bonne santé sans exposition récente aux antibiotiques, la monothérapie avec un macrolide comme l'azithromycine représente le traitement de choix, mais le taux de résistance aux macrolides de *S. pneumoniae* dépasse actuellement les 20 % dans certaines

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antibiotique de la famille des pleuromutilines
Présentations	Flacons à dose unique de 150 mg; comprimés à 600 mg
Voie d'administration	Intraveineuse et orale
Biodisponibilité	PO : 25 %
T <sub>max</sub>	PO : 0,88-2 heures
Métabolisme	Principalement par le CYP3A4
Excrétion	IV : selles (77 %); urine (16 %) PO : selles (89 %); urine (5 %)
Demi-vie	~8 heures

#### Résumé : Léfamuline (*Xenleta*; non homologuée au Canada)

- ▶ Antibiotique semi-synthétique de la famille des pleuromutilines homologué par la FDA pour le traitement intraveineux et oral de la pneumonie bactérienne extra-hospitalière (PEH) chez les adultes.
- ▶ Aussi efficace que la moxifloxacine pour obtenir une réponse clinique précoce dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de PEH.
- ▶ Non homologuée pour le traitement de la PEH causée par SARM parce que les données étayant son efficacité clinique sont limitées.
- ▶ Inactive contre les entérobactériacées et *Pseudomonas aeruginosa*.
- ▶ La probabilité de résistance croisée aux bêta-lactamines, aux macrolides, aux fluoroquinolones, aux tétracyclines ou aux glycopeptides semble faible.
- ▶ Métabolisation principalement par le CYP3A4 et interactions possibles avec les substrats du CYP3A4 ainsi qu'avec les inhibiteurs ou les inducteurs puissants et modérés du CYP3A4.
- ▶ Allongement possible de l'intervalle QT; ne doit pas être utilisé avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, y compris les macrolides ou les fluoroquinolones, ni chez les patients qui présentent des arythmies ventriculaires.
- ▶ Ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement par la léfamuline et pendant deux jours après la dernière dose.

régions du Canada (40 % aux États-Unis). La doxycycline est une option raisonnable, mais la résistance de *S. pneumoniae* à ce médicament est aussi à la hausse. Une fluoroquinolone respiratoire (lévofloxacine ou moxifloxacine) est souvent utilisée chez les adultes qui présentent des comorbidités ou ont été exposés aux antibiotiques dans les 90 jours précédents. Ces médicaments peuvent être envisagés chez les adultes en bonne santé dans les régions où le taux de résistance des pneumocoques aux macrolides et à la doxycycline est  $\geq 25\%$ , mais ils peuvent causer des effets indésirables graves<sup>3</sup>. L'association d'une bêta-lactamine (comme de fortes doses d'amoxicilline ou de cefpodoxime; non commercialisé au Canada) et d'un macrolide ou de la doxycycline est une autre possibilité dans les régions où le taux de résistance aux macrolides ou à la doxycycline est élevé<sup>4,5</sup>.

Pour le traitement empirique de la PEH chez les patients hospitalisés (pas aux soins intensifs), une bêta-lactamine antipneumococcique i.v. (comme la ceftriaxone, le céfotaxime,

la ceftaroline [non homologuée au Canada] ou l'ampicilline/sulbactame [non homologuée au Canada] en plus d'un macrolide (ou de la doxycycline) ou encore la monothérapie i.v. par une fluoroquinolone respiratoire (lévofloxacine ou moxifloxacine) sont recommandés. L'omadacycline (non homologuée au Canada), une tétracycline i.v. et orale à large spectre récemment homologuée pour le traitement de la PEH, est une option coûteuse pour laquelle on dispose de données limitées<sup>6</sup>. Il est recommandé d'ajouter la vancomycine ou le linézolide au traitement standard chez les patients à risque accru d'infection à staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM).

Une brève antibiothérapie (5-7 jours) est aussi efficace qu'un traitement plus long pour traiter la PEH.

**MODE D'ACTION** – La léfamuline se lie au centre de la peptidyl-transférase de la sous-unité 50S du ribosome bactérien et inhibe la synthèse des protéines bactériennes. La possibilité de résistance croisée avec les bêta-lactamines, les macrolides, les fluoroquinolones, les tétracyclines ou les glycopeptides semble faible<sup>7</sup>.

**ACTIVITÉ** – La léfamuline est active *in vitro* et *in vivo* contre *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et les souches de staphylocoques dorés sensibles à la méthicilline (SASM). Elle est active *in vitro* contre d'autres espèces de streptocoques, les SARM, *Haemophilus parainfluenzae* et *M. catarrhalis*, mais les données démontrant l'efficacité clinique contre ces pathogènes sont limitées. La léfamuline est également active *in vitro* contre les pathogènes responsables des infections transmises sexuellement comme *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* et *Neisseria gonorrhoeae*<sup>8</sup>. Elle est inactive contre les entérobactériacées et *Pseudomonas aeruginosa*.

**ESSAIS CLINIQUES** – Pour homologuer la léfamuline, la FDA s'est appuyée sur deux études de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu (LEAP 1 et LEAP 2) totalisant 1289 adultes.

Dans l'étude LEAP 1, les patients ont reçu la léfamuline à raison de 150 mg i.v. toutes les 12 heures ou la moxifloxacine i.v. à raison de 400 mg toutes les 24 heures. Après un traitement intraveineux d'au moins 3 jours, les patients pouvaient passer au traitement oral (léfamuline à 600 mg toutes les 12 heures ou moxifloxacine à 400 mg toutes les 24 heures). Les patients pour lesquels une infection à SARM était soupçonnée ont reçu le linézolide en appoint s'ils appartenaient au groupe moxifloxacine ou un placebo s'ils appartenaient au groupe léfamuline<sup>9</sup>. Dans l'étude LEAP 2, résumée sur la notice d'emballage, les patients ont reçu la léfamuline à 600 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours ou la moxifloxacine à 400 mg par voie orale toutes les 24 heures pendant 7 jours. Les résultats des deux études sont résumés au Tableau 2.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Des réactions au point de perfusion sont survenues chez 7 % des patients sous la léfamuline i.v. et 3 % des patients sous la moxifloxacine i.v. La diarrhée était fréquente sous la léfamuline orale (12 c. 1 % sous la moxifloxacine). Hausses des enzymes hépatiques, nausées, hypokaliémie, insomnie et céphalées ont été rapportées sous les deux présentations de léfamuline, à des taux comparables à ceux observés sous la moxifloxacine.

**Tableau 2. Résultats des études cliniques portant sur la léfamuline**

Schéma thérapeutique	Réponse clinique précoce <sup>1</sup>
<b>LEAP 1 (N = 551)<sup>2</sup></b>	
Léfamuline à 150 mg IV q12h x ≥ 3 jours <sup>3</sup>	87,3 %*
Moxifloxacine à 400 mg IV q24h x ≥ 3 jours <sup>4,5</sup>	90,2 %
<b>LEAP 2 (N = 738)<sup>6</sup></b>	
Léfamuline à 600 mg PO q12h x 5 jours	90,8 %*
Moxifloxacine à 400 mg PO q24h x 7 jours	90,8 %

\*Non inférieur à la moxifloxacine

1. Paramètre d'évaluation principal. À 72-120 heures après la première dose. La réponse était définie comme la survie, le soulagement d'au moins deux symptômes (toux, production d'expectorations, douleur thoracique, dyspnée), l'absence d'aggravation d'un des symptômes et la non-utilisation d'un antibiotique non à l'étude pour traiter la PEH.
2. TM File et coll. Clin Infect Dis 2019 February 4 (epub).
3. Les patients pouvaient passer à 600 mg par voie orale toutes les 12 heures pour terminer le traitement.
4. Les patients pouvaient passer à 400 mg par voie orale toutes les 24 heures pour terminer le traitement.
5. Le linézolide était ajouté chez les patients pour lesquels on soupçonnait une infection à SARM.
6. Résumé sur la notice d'emballage.

La léfamuline allonge l'intervalle QT. Les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique présentent un risque accru d'allongement de l'intervalle QT. Le risque d'allongement de l'intervalle QT serait aussi accru à l'emploi de doses supérieures à celles recommandées ou si le médicament est perfusé trop rapidement. La léfamuline doit être évitée chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QT ou des arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes, ainsi que chez les patients sous un antiarythmique de classe IA ou III ou d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT<sup>10</sup>. S'il est impossible d'éviter la léfamuline chez les patients qui présentent des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT, il est recommandé de surveiller l'ECG durant le traitement.

La diarrhée associée à *Clostridioides difficile* est possible à l'emploi d'antibiotiques, y compris la léfamuline.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – La léfamuline est métabolisée principalement par le CYP3A4. L'administration concomitante de léfamuline et d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P (P-gp) pourrait avoir un effet sur les concentrations sériques de la léfamuline et son efficacité (voir le Tableau 3). La léfamuline orale, mais pas intraveineuse, a augmenté significativement les concentrations sériques du substrat sensible du CYP3A4 midazolam.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi de la léfamuline chez les femmes enceintes. Dans les études animales, l'administration de léfamuline durant la gestation était associée à des pertes fœtale, à la mortinatalité, ainsi qu'à des fœtus de faible poids et à une réduction de l'ossification. Selon la monographie, les femmes capables de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace lorsqu'elles prennent la léfamuline et pendant deux jours après l'arrêt du traitement.

La léfamuline a été détectée dans le lait de rates qui allaitent. En raison de la possibilité d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, y compris un allongement de l'intervalle

Tableau 3. Interactions médicamenteuses avec la léfamuline	
<b>Présentation intraveineuse</b>	
Inducteurs de la P-gp ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Baisse des concentrations sériques de léfamuline et possiblement de son efficacité</li> <li>▶ Éviter l'emploi concomitant</li> </ul>
Médicaments qui allongent l'intervalle QT <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Éviter l'emploi concomitant</li> </ul>
<b>Présentation orale</b>	
Inducteurs de la P-gp ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Baisse des concentrations sériques de léfamuline et possiblement de son efficacité</li> <li>▶ Éviter l'emploi concomitant</li> </ul>
Inhibiteurs de la P-gp ou inhibiteurs puissants du CYP3A4 <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hausse des concentrations sériques de léfamuline</li> <li>▶ Éviter l'emploi concomitant</li> </ul>
Inhibiteurs de la P-gp ou inhibiteurs modérés du CYP3A4 <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hausse des concentrations sériques de léfamuline</li> <li>▶ Surveiller les effets indésirables</li> </ul>
Substrats sensibles du CYP3A4 qui allongent l'intervalle QT (comme le pimozide) <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hausse des concentrations sériques des substrats du CYP3A4 et du risque d'allongement de l'intervalle QT</li> <li>▶ Éviter l'emploi concomitant</li> </ul>
Substrats sensibles du CYP3A4 qui n'allongent pas l'intervalle QT <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hausse des concentrations sériques des substrats du CYP3A4<sup>4</sup></li> <li>▶ Surveiller les effets indésirables</li> </ul>
Médicaments qui allongent l'intervalle QT <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Éviter l'emploi concomitant</li> </ul>
P-gp : glycoprotéine P	
1. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019; March 12 (epub). Accessible à : <a href="http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf">medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf</a> .	
2. Tels que les antiarythmiques des classes IA et III, les macrolides et les fluoroquinolones. RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : <a href="http://www.crediblemeds.org">www.crediblemeds.org</a> . Consulté le 12 septembre 2019.	
3. Tels que le midazolam, l'alprazolam, le diltiazem, le vérapamil, la simvastatine et le vardénafil.	
4. La léfamuline orale a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> du midazolam de respectivement 200 et 100 %.	

QT, il est conseillé aux femmes qui allaitent de tirer leur lait et le jeter pendant le traitement par la léfamuline et pendant deux jours suivant la dernière dose.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – La dose de léfamuline homologuée par la FDA chez les adultes atteints de PEH est de 600 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours ou 150 mg i.v. en perfusion de 60 minutes toutes les 12 heures pendant 5 à 7 jours; les patients initialement traités par la léfamuline i.v. peuvent passer à la présentation orale pour terminer le traitement.

Les comprimés de léfamuline doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas être écrasés ni divisés) avec 200 à 250 mL d'eau au moins une heure avant ou 2 heures après un repas. Une dose oubliée de léfamuline orale peut être prise si la prochaine dose n'est pas prévue dans les 8 heures suivantes.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, la dose de léfamuline i.v. doit être réduite à 150 mg toutes les 24 heures. La léfamuline orale n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris les patients sous hémodialyse.

Tableau 4. Quelques médicaments dans le traitement empirique de la PEH			
Médicament	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>1,3</sup>
<b>Ambulatoire</b>			
Amoxicilline <sup>2,3</sup> – générique	1 g PO 3 f.p.j.	7,80 \$	3,90 \$
Azithromycine <sup>4,5</sup> – générique	500 mg PO 1 f.p.j. ou 500 mg le jour 1, puis 250 mg 1 f.p.j.	16,50	5,60
Doxycycline <sup>4</sup> – générique <i>Vibramycin</i> (Pfizer)	100 mg PO 2 f.p.j.	6,80 59,80	5,90 N.H.C.
Léfamuline <sup>6</sup> – <i>Xenleta</i> (Nabriva)	600 mg PO q12 h	1375,00	N.H.C.
Lévofloxacine <sup>7</sup> – générique <i>Levaquin</i> (Janssen)	750 mg PO 1 f.p.j.	4,30 281,20	32,70 N.H.C.
Moxifloxacine <sup>7</sup> – générique	400 mg PO 1 f.p.j.	23,80	7,60
Omadacycline <sup>8</sup> – <i>Nuzyra</i> (Paratek)	300 mg PO 1 f.p.j. <sup>9</sup>	2266,00 <sup>10</sup>	N.H.C.
<b>Hospitalisé (pas aux SI)</b>			
Azithromycine <sup>11</sup> – générique	500 mg IV 1 f.p.j.	37,00	72,80
Ceftriaxone <sup>2,12</sup> – générique	1-2 g IV 1 f.p.j.	18,70	62,50
Doxycycline <sup>11</sup> – générique	100 mg IV 2 f.p.j.	151,70	N.H.C.
Léfamuline <sup>6</sup> – <i>Xenleta</i> (Nabriva)	150 mg IV q12 h	1025,00	N.H.C.
Lévofloxacine <sup>7</sup> – générique	750 mg IV 1 f.p.j.	111,70	51,90
Moxifloxacine <sup>7</sup> – générique <i>Avelox</i> (Bayer)	400 mg IV 1 f.p.j.	225,20 255,30	175,30 369,50
Omadacycline <sup>8</sup> – <i>Nuzyra</i> (Paratek)	100 mg IV 1 f.p.j. <sup>9</sup>	2070,00 <sup>10</sup>	N.H.C.
N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour			
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 posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 septembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. <a href="http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy">www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy</a> .			
2. Il est recommandé d'ajouter un macrolide pour couvrir les pathogènes atypiques. La doxycycline est aussi possible.			
3. Les solutions de rechange à l'amoxicilline à forte dose sont l'amoxicilline/acide clavulanique et le céfepodoxime (non commercialisé au Canada).			
4. Peut s'utiliser en monothérapie dans les régions où le taux de résistance de <i>S. pneumoniae</i> est < 25 %.			
5. La clarithromycine est une solution de rechange.			
6. Une autre option pour remplacer une fluoroquinolone en monothérapie.			
7. Peut être envisagée chez les patients qui présentent des comorbidités ou qui ont été exposés à d'autres antibiotiques au cours des 90 jours précédents, mais les fluoroquinolones sont associées à des effets indésirables graves.			
8. Serait plus sûre que les fluoroquinolones.			
9. Après une dose de charge initiale unique de 200 mg i.v. ou deux doses de charge de 100 mg i.v. le jour 1.			
10. Inclut le prix d'une dose de charge i.v. administrée au jour 1.			
11. En plus d'une bêta-lactamine antipneumococcique comme la ceftriaxone. Un macrolide est préférable à la doxycycline.			
12. Les autres options sont le céfotaxime, la ceftaroline (non homologuée au Canada) et l'ampicilline/sulbactame (non homologuée au Canada).			
13. 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 posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2019).			

**CONCLUSION** – Le nouvel antibiotique de la famille des pleuromutilines léfamuline (*Xenleta*; non homologuée au Canada) est efficace dans le traitement intraveineux et oral de la pneumonie bactérienne extra-hospitalière (PEH) chez les adultes, mais il allonge l'intervalle QT, interagit avec de nombreux autres médicaments et ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Les antibiotiques plus anciens et moins coûteux dont l'efficacité et l'innocuité sont mieux documentées sont préférables dans le traitement empirique de la PEH. ■

- Rétapamuline (Altabax) – un nouvel antibiotique topique. Lettre Médicale 2008; 31:93.
- S Jain et coll. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med 2015; 373:415.
- En bref – Nouveaux avertissements relatifs aux fluoroquinolones. Lettre Médicale 2018; 42:88.
- LA Mandell et coll. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 Suppl 2:S27.
- Médicaments contre les infections bactériennes courantes chez l'adulte. Lettre Médicale 2017; 42:123.
- Omadacycline (Nuzyra) – une nouvelle tétracycline. Lettre Médicale 2019; 43:26.
- KA Rodvold. Introduction: lefamulin and pharmacokinetic/ pharmacodynamic rationale to support the dose selection of lefamulin. J Antimicrob Chemother 2019; 74(Suppl 3): iii2.
- S Paukner et coll. In vitro activity of lefamulin against sexually transmitted bacterial pathogens. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62:e02380.
- TM File Jr et coll. Efficacy and safety of IV-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for treatment of community-acquired bacterial pneumonia: The phase 3 LEAP 1 trial. Clin Infect Dis 2019 Feb 4 (epub).
- RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 12 septembre 2019.

## ► Poudre nasale de glucagon (Baqsimi) dans le traitement de l'hypoglycémie grave

La FDA a homologué la poudre nasale de glucagon (*Baqsimi* – Lilly; non homologuée au Canada) pour le traitement de l'hypoglycémie grave chez les patients diabétiques de  $\geq 4$  ans. *Baqsimi* est la première présentation non injectable de glucagon à être commercialisée aux États-Unis. Des trousseaux d'urgence de glucagon injectable (*Glucagen Hypokit* et générique; pas de générique au Canada) sont commercialisés depuis des années, mais elles exigent que le soignant reconstitue la poudre lyophilisée immédiatement avant l'injection. Une présentation injectable de glucagon n'ayant pas besoin d'être reconstituée a récemment reçu l'homologation de la FDA (*Gvoke*; non homologuée au Canada) et devrait être commercialisée à la fin de 2019; un prochain numéro en parlera.

**HYPOGLYCÉMIE GRAVE** – Les hypoglycémies sont classées en niveau 1 (glycémie  $\geq 3$  et  $< 3,9$  mmol/L [ $\geq 54$  et  $< 70$  mg/dL]), niveau 2 (glycémie  $< 3$  mmol/L [ $< 54$  mg/dL]) ou niveau 3 (événement grave caractérisé par une altération de l'état mental et/ou physique nécessitant de l'aide). Tous les patients à risque d'hypoglycémie de niveaux 2 ou 3 doivent avoir du glucagon à portée de main. Les patients dont les

Présentation	Poudre (3 mg)
Voie d'administration	Intranasale
T <sub>max</sub>	~15 minutes (chez les adultes)
Métabolisme	Hydrolyse dans le foie, les reins et le plasma
Demi-vie	35 minutes (chez les adultes)

### Résumé : Poudre nasale de glucagon (*Baqsimi*; non homologuée au Canada)

- Homologuée par la FDA dans le traitement de l'hypoglycémie grave chez les patients diabétiques de  $\geq 4$  ans.
- Première présentation de glucagon non injectable à être commercialisée aux États-Unis.
- Absorbée par la muqueuse nasale.
- Ne nécessite pas d'être reconstituée avant l'administration.
- Aussi efficace que le glucagon i.m. dans trois études à répartition aléatoire et à mode ouvert.
- Prix identique à celui d'une trousse d'urgence de glucagon injectable.

réserves hépatiques de glycogène sont inadéquates, comme durant un jeûne ou en présence d'insuffisance surrénalienne, doivent recevoir le glucose par voie intraveineuse<sup>1</sup>.

**MODE D'ACTION** – Le glucagon intranasal est facilement absorbé dans la muqueuse nasale. Il active les récepteurs du glucagon dans le foie et stimule la dégradation des réserves de glycogène hépatique ainsi que la libération de glucose dans la circulation sanguine.

**ESSAIS CLINIQUES** – Pour homologuer la poudre nasale de glucagon, la FDA s'est appuyée sur deux études à répartition aléatoire, avec permutations et menées en mode ouvert auprès de 153 adultes (études 1 et 2) et une étude à répartition aléatoire menée en mode ouvert auprès de 48 enfants de  $\geq 4$  ans (étude 3); le glucagon était administré par des professionnels formés dans les trois études. Les patients ont reçu de l'insuline pour diminuer leur glycémie à respectivement  $< 3,3$ ,  $< 2,8$  ou  $< 4,4$  mmol/L ( $< 60$ ,  $< 50$  et  $< 80$  mg/dL) dans les études 1, 2 et 3; ils ont ensuite reçu 3 mg de glucagon intranasal ou 1 mg de glucagon par voie i.m. La réussite thérapeutique (paramètre d'évaluation

Tableau 2. Résultats des études cliniques portant sur *Baqsimi*

	Nadir de la glycémie à l'inclusion <sup>1</sup>	Réussite thérapeutique <sup>2</sup> $\geq 1,1$ mmol/L*	Glycémie haussée de $\geq 1,1$ mmol/L*	Glycémie haussée à $\geq 3,9$ mmol/L <sup>†</sup>
<b>Étude 1 (N = 70)<sup>3</sup></b>				
<i>Baqsimi</i> à 3 mg	3,0 (54,5)	100 %	100 %	100 %
Glucagon IM à 1 mg	3,1 (55,8)	100 %	100 %	100 %
<b>Étude 2 (N = 83)<sup>4</sup></b>				
<i>Baqsimi</i> à 3 mg	2,4 (44,2)	99 %	99 %	96 %
Glucagon IM à 1 mg	2,6 (47,2)	100 %	100 %	99 %
<b>Étude 3 (N = 48)<sup>5</sup></b>				
<i>Baqsimi</i> à 3 mg	3,7-4,2 (67-75) <sup>6</sup>	100 %	100 %	s.o.
Glucagon IM à 1 mg	3,8-4,0 (69-72) <sup>6</sup>	100 %	100 %	s.o.

\* $\geq 20$  mg/dL; <sup>†</sup> $\geq 70$  mg/dL

s.o. : non un paramètre d'évaluation dans cette étude

1. Valeurs moyennes en mmol/L (mg/dL).

2. Paramètre d'évaluation principal, défini comme une hausse de  $\geq 1,1$  mmol/L ( $\geq 20$  mg/dL) de la glycémie ou, dans les études 1 et 2, comme une hausse de la glycémie à 3,9 mmol/L ( $\geq 70$  mg/dL) dans les 20-30 minutes suivant l'administration.

3. Étude à répartition aléatoire, avec permutation et menée en mode ouvert auprès d'adultes atteints de diabète de type 1. Non publiée, résumée sur la notice d'emballage.

4. Étude à répartition aléatoire, avec permutation et menée en mode ouvert auprès de 77 adultes atteints de diabète de type 1 et 6 adultes atteints de diabète de type 2. Les données se rapportant aux patients atteints de diabète de type 2 ne sont pas publiées; résumées sur la notice d'emballage. MR Rickels et coll. Diabetes Care 2016; 39:264.

5. Étude à répartition aléatoire et menée en mode ouvert auprès d'enfants de  $\geq 4$  ans atteints de diabète de type 1. JL Sherr et coll. Diabetes Care 2016; 39:555.

6. Administré par des professionnels formés 5 minutes après qu'une mesure de la glycémie ait été  $< 4,4$  mmol/L ( $< 80$  mg/dL).

principal) était définie comme une hausse de  $\geq 1,1$  mmol/L ( $\geq 20$  mg/dL) de la glycémie ou, dans les études 1 et 2, une hausse de la glycémie à  $\geq 3,9$  mmol/L ( $\geq 70$  mg/dL) dans les 20-30 minutes suivant l'administration<sup>2,3</sup>. Les résultats sont résumés au Tableau 2.

Dans une étude en mode ouvert menée auprès de 36 adultes par ailleurs en bonne santé, mais présentant des symptômes de rhume, le profil pharmacocinétique de la poudre nasale de glucagon n'était pas significativement affecté par la présence de la congestion nasale ou de l'emploi concomitant d'un décongestionnant nasal<sup>4</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Comme c'est le cas pour le glucagon i.m., nausées, vomissements et céphalées ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés sous la poudre nasale dans les trois études. Une gêne ou une congestion nasale sont survenues fréquemment. Larmoiement, yeux rouges, démangeaisons des yeux et de la gorge, éternuements et prurit auriculaire ont aussi été rapportés.

**CONTRE-INDICATIONS** – Comme les autres produits contenant du glucagon, la poudre nasale est contre-indiquée chez les patients qui présentent un phéochromocytome (parce qu'il pourrait stimuler la tumeur à libérer des catécholamines) ou un insulinome.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Les patients sous l'AINS indométacine, qui inhibe la libération du glucagon par le pancréas, pourraient avoir une réponse diminuée au glucagon; une aggravation de l'hypoglycémie a été rapportée.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Les études d'observation menées chez l'homme ou les animaux et portant sur le glucagon n'ont pas montré de lien avec une toxicité maternelle ou fœtale.

Il n'existe pas de données relatives à la présence du glucagon dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Le glucagon serait hydrolysé dans le tube digestif du nourrisson et ne causerait pas problème.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – *Baqsimi* est conditionné en boîtes contenant un ou deux dispositifs d'administration intranasale dans des tubes emballés sous film rétractable. Chaque dispositif contient une dose unique de 3 mg de glucagon et doit être conservé dans son emballage à  $\leq 30$  °C. La dose recommandée est de 3 mg administrés dans une narine (il n'est pas nécessaire de coordonner l'administration avec l'inhalation); les soignants doivent insérer l'extrémité du dispositif dans la narine et appuyer sur le piston. Il faut appeler les services d'urgence médicale immédiatement après la dose. En l'absence de réponse à la première dose, une deuxième dose de 3 mg peut être administrée 15 minutes plus tard. Aux États-Unis, un dispositif coûte 280,80 \$ US, soit le même prix qu'une trousse d'urgence de glucagon injectable<sup>5</sup>. Au Canada, une trousse de glucagon injectable coûte 97,90 \$ CA.

**CONCLUSION** – Le glucagon est habituellement administré par un soignant, souvent à un patient inconscient. La poudre nasale de glucagon (*Baqsimi*; non homologuée au Canada) semble être aussi efficace pour renverser l'hypoglycémie grave que le glucagon injectable (*Glucagen*

*Hypokit* et générique; pas de générique au Canada), dont la poudre lyophilisée doit être reconstituée dans un solvant immédiatement avant l'injection. ■

1. American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42:S1.
2. MR Rickels et coll. Intranasal glucagon for treatment of insulin induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover noninferiority study. *Diabetes Care* 2016; 39:264.
3. JL Sherr et coll. Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39:555.
4. CB Guzman et coll. Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:646.
5. 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 septembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

## ▶ **Duaklir Pressair: un autre inhalateur d'AMLA/ABAP dans la MPOC**

Santé Canada et la FDA ont homologué *Duaklir Genuair* (AstraZeneca) (*Duaklir Pressair* – Circassia aux É.-U.), une association à doses fixes de l'antimuscarinique à action prolongée (AMLA) bromure d'acélinium et de l'agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique à action prolongée (ABAP) fumarate de formotérol dans le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). L'association acélinium/formotérol est la cinquième association AMLA/ABAP à recevoir l'homologation au Canada et aux États-Unis dans cette indication.

**TRAITEMENT D'ENTRETIEN** – Les patients aux prises avec une dyspnée modérée à grave ou d'autres symptômes de MPOC, ainsi que les patients qui présentent un risque accru d'exacerbations (p. ex. antécédents d'exacerbations, âge avancé, hospitalisations pour MPOC, comorbidités) doivent recevoir un traitement d'entretien par un AMLA ou un ABAP par inhalation; les AMLA sont préférables chez les patients à risque d'exacerbation. Les patients dont la MPOC n'est pas adéquatement maîtrisée par la monothérapie doivent recevoir un AMLA et un ABAP. Chez les patients atteints de MPOC modérée à grave qui continuent de présenter des exacerbations malgré un traitement par une association AMLA/ABAP, il est recommandé d'ajouter un corticostéroïde par inhalation<sup>1,2</sup>.

### Résumé : Acélinium/formotérol *Duaklir Genuair* (*Duaklir Pressair* aux É.-U.)

- ▶ Cinquième association AMLA/ABAP à recevoir l'homologation aux États-Unis pour le traitement d'entretien de la MPOC.
- ▶ Inhalateur de poudre sèche en prise biquotidienne.
- ▶ Dans les études cliniques, a amélioré la bronchodilatation de façon significativement plus marquée que chacun de ses deux composants individuels.
- ▶ L'efficacité et l'innocuité de l'association acélinium/formotérol n'ont pas été comparées à celles d'autres associations AMLA/ABAP.

Tableau 1. Quelques associations AMLA/ABAP en inhalation dans le traitement d'entretien de la MPOC

	<i>Duaklir Genuair (Duaklir Pressair aux É.-U.)</i>	<i>Bevespi Aerosphere</i>	<i>Ultibro Breezhaler (Utibron Neohaler aux É.-U.)</i>	<i>Inspiroto Respimat (Stiolto Respimat aux É.-U.)</i>	<i>Anoro Ellipta</i>
<b>Médicament</b>	Aclidinium/ formotérol	Glycopyrrolate/ formotérol	Glycopyrrolate/ indacatérol	Tiotropium/ olodatérol	Umécldinium/ vilantérol
<b>Fabricant</b>	AstraZeneca (Circassia aux É.-U.)	AstraZeneca	Novartis (Sunovion aux É.-U.)	Boehringer Ingelheim	GSK
<b>Présentations<sup>1</sup></b>	400/12 µg/inh. (30, 60 inh./unité)	9/4,8 µg/inh. <sup>3</sup> (120 inh./unité)	15,6/27,5 µg/caps. (6, 60 inh./unité) <sup>4</sup>	2,5/2,5 µg/inh. (60 inh./unité)	62,5/25 µg/coque (30 inh./unité)
<b>Dose habituelle</b>	1 inh. 2 f.p.j.	2 inh. 2 f.p.j.	1 inh. 2 f.p.j. <sup>5</sup>	2 inh. 1 f.p.j.	1 inh. 1 f.p.j.
<b>Dispositif d'administration</b>	Inhalateur de poudre sèche	Aérosol-doseur	Inhalateur de poudre sèche	Solution pour inhalation	Inhalateur de poudre sèche
<b>Administration du médicament</b>	► Dépend de la capacité d'inspirer longuement et profondément	► Ne dépend pas de la force de l'inspiration ► Exige la coordination entre l'inhalation et l'actionnement	► Dépend de la capacité d'inspirer longuement et profondément ► > 1 inhalation pourrait être nécessaire pour vider la capsule	► Ne dépend pas de la force de l'inspiration ► Exige la coordination entre l'inhalation et l'actionnement ► L'inspiration doit être au moins aussi longue que la durée de la vaporisation (1,5 seconde)	► Dépend de la capacité d'inspirer longuement et profondément
<b>Préparation</b>	► Pas d'assemblage ni d'amorçage nécessaires	► Pas d'assemblage; doit être amorcé	► La capsule doit être retirée de son emballage d'aluminium et insérée dans l'inhalateur	► Exige l'assemblage et l'amorçage	► Pas d'assemblage ni d'amorçage nécessaires
<b>Caractéristiques</b>	► Montre combien de doses il reste ► La fenêtre tourne au vert lorsque l'inhalateur est prêt à être utilisé, et au rouge lorsque le médicament n'a pas été inhalé correctement	► Montre approximativement combien de doses il reste (la flèche se déplace toutes les 10 inh.)	► La capsule transparente montre combien il reste de poudre	► Montre combien de doses il reste	► Montre combien de doses il reste
<b>Coût aux É.-U.<sup>2</sup></b>	N.D.	365,30 \$	367,20 \$	397,70 \$	409,60 \$
<b>Coût au Canada<sup>6</sup></b>	63,30 \$	N.D.	82,80 \$	67,20 \$	89,00 \$

caps. : capsule; inh. : inhalation; AMLA : antimuscarinique à action prolongée; ABAP : agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique à action prolongée; N.D. : prix pas encore publié

1. Des emballages contenant moins de doses sont commercialisés à l'intention des hôpitaux et autres établissements.  
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 septembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.  
3. Commercialisé au Canada à 8,3 µg/5,8 µg/inhalation.  
4. Commercialisé au Canada à 50 µg/110 µg/capsule (10, 30 inhalations par unité).  
5. La dose habituelle au Canada est de 1 inhalation 1 fois par jour.  
6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2019).

**ESSAIS CLINIQUES** – Dans deux études à double insu de 24 semaines (AUGMENT COPD et ACLIFORM-COPD), un total de 3421 patients atteints de MPOC modérée à grave ont été répartis aléatoirement à un traitement biquotidien par aclidinium à 400 µg/formotérol à 12 µg, aclidinium à 400 µg/formotérol à 6 µg, aclidinium à 400 µg seulement, formotérol à 12 µg seulement ou un placebo. Dans les deux études, la variation moyenne du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) 1 heure après la dose matinale entre l'inclusion et la semaine 24 était significativement plus marquée sous l'association aclidinium à 400 µg/formotérol à 12 µg que sous l'aclidinium seulement (différence : 108 mL dans l'étude AUGMENT COPD et 125 mL dans l'étude ACLIFORM-COPD), et l'amélioration du creux du VEMS avant la dose matinale était significativement plus importante sous l'association que sous le formotérol seulement (différence : 45 mL dans l'étude AUGMENT COPD et 85 mL dans l'étude ACLIFORM-COPD)<sup>3,4</sup>.

Dans une troisième étude de 24 semaines, à répartition aléatoire et à double insu (AMPLIFY), menée auprès de 1583 patients qui présentaient des symptômes de MPOC modérée à très grave, l'association aclidinium/formotérol a été comparée à ses composants individuels et au tiotropium, un autre AMLA. La variation moyenne du VEMS une heure après la dose matinale entre l'inclusion et la semaine 24 était significativement plus marquée sous l'association que sous l'aclidinium, le formotérol ou le tiotropium seuls (différence : 84, 84 et 92 mL, respectivement). L'association a aussi significativement amélioré la valeur minimale du VEMS comparativement au formotérol seulement. Pour ce qui est de la variation moyenne par rapport au départ de la valeur minimale du VEMS matinal, l'association aclidinium/formotérol était non inférieure au tiotropium<sup>5</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous l'association aclidinium/formotérol dans le cadre des études cliniques étaient céphalées et infections des voies respiratoires supérieures.

À l'instar des autres AMLA par inhalation, l'aclidinium cause souvent une sécheresse buccale et une irritation pharyngée. L'absorption générale de l'aclidinium est faible, mais une rétention urinaire et une augmentation de la pression intraoculaire sont possibles. Il faut l'utiliser avec prudence chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, d'hyperplasie de la prostate ou d'obstruction du col vésical.

Les ABAP par inhalation causent palpitations, tachycardie, douleur thoracique, tremblements, nervosité, insomnie, allongement de l'intervalle QT, hypokaliémie et hyperglycémie. Une tolérance aux effets thérapeutiques de ces médicaments se manifeste à l'emploi prolongé. Les monographies canadienne et américaine des ABAP incluent un avertissement relatif à un risque accru de décès liés à l'asthme durant une monothérapie par un AMLA dans les cas d'asthme; à ce jour, aucune donnée n'indique que les patients atteints de MPOC présentent un risque accru.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Les effets hypokaliémisants du formotérol seraient potentialisés par l'emploi concomitant d'un corticostéroïde, d'un diurétique ou d'un dérivé de la xanthine comme la théophylline. L'emploi du formotérol avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), des antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT pourrait avoir des effets additifs<sup>6</sup>. L'emploi concomitant de bêtabloquants pourrait réduire l'efficacité du formotérol et induire un bronchospasme.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'utilisation de l'aclidinium ou du formotérol chez les femmes enceintes. Aucun effet sur le développement fœtal n'a été observé lorsque des animales gravides ont reçu de l'aclidinium ou du formotérol en inhalation à des doses supérieures aux doses quotidiennes maximales par inhalation recommandées chez l'homme.

L'aclidinium et le formotérol sont excrétés dans le lait des rates qui allaitent. On ignore s'ils sont sécrétés dans le lait maternel.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Duaklir Genuair* (*Duaklir Pressair* aux É.-U.) est commercialisé en inhalateur de poudre sèche qui administre 400 µg de bromure d'aclidinium et 12 µg de fumarate de formotérol par inhalation. La dose recommandée est d'une inhalation deux fois par jour.

Comme avec les autres inhalateurs de poudre sèche, la distribution du médicament dépend de la capacité du patient à inspirer profondément et régulièrement. Pour utiliser l'inhalateur, le patient doit retirer le capuchon protecteur, presser et relâcher un bouton, puis inhaler la poudre. Chaque inhalateur *Duaklir Pressair* est muni d'une fenêtre qui indique si le médicament a été correctement inhalé et d'un compteur qui indique le nombre de doses restantes.

**CONCLUSION** – L'inhalateur de poudre sèche *Duaklir Genuair* (*Duaklir Pressair* aux É.-U.) contenant l'antimuscarinique à action prolongée (AMLA) bromure d'aclidinium et l'agoniste bêta<sub>2</sub>-adrénergique à action prolongée (ABAP) fumarate de formotérol, à utiliser deux fois par jour est la cinquième association AMLA/ABAP à avoir été homologuée par la FDA dans le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Il améliore davantage

la fonction respiratoire que chacun de ses composants individuels. L'efficacité et l'innocuité de *Duaklir Pressair* n'ont pas été comparées à celles des autres associations à doses fixes d'AMLA/ABAP. Deux des autres associations ont l'avantage de l'administration unique quotidienne. ■

- 1 Médicaments pour traiter la MPOC. Lettre Médicale 2017; 41:9.
- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2019 report. Accessible à : [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). Consulté le 12 septembre 2019.
- 3 AD D'Urzo et coll. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* 2014; 15:123.
- 4 D Singh et coll. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med* 2014; 14:178.
- 5 S Sethi et coll. AMPLIFY: a randomized, Phase III study evaluating the efficacy and safety of aclidinium/formoterol vs monocomponents and tiotropium in patients with moderate-to-severe symptomatic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14:667.
- 6 RL Woosley et coll. QT drugs list. Accessible à : [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Consulté le 12 septembre 2019.

## Qmiiz ODT – Un comprimé orodispersible de méloxicam

La FDA a homologué *Qmiiz ODT* (TerSera; non homologué au Canada), un comprimé orodispersible sur ordonnance de l'AINS méloxicam. Comme les comprimés oraux classiques de méloxicam (*Mobic* et génériques; génériques seulement au Canada), *Qmiiz ODT* est indiqué pour soulager les symptômes d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde (PR) chez les adultes, et de la PR juvénile chez les enfants de ≥ 60 kg. *Vivlodex* (non homologué au Canada), une capsule à faible dose de méloxicam, est homologué par la FDA exclusivement dans le traitement de la douleur arthrosique<sup>1</sup>.

**MÉLOXICAM** – L'efficacité et l'innocuité du méloxicam sont généralement comparables à celles des autres AINS, y compris les produits en vente libre<sup>2</sup>. Le méloxicam démontre une légère sélectivité pour la COX-2 *in vitro*, qui décroît à l'augmentation de la dose. Comparativement aux AINS non sélectifs, le méloxicam interfère moins avec la fonction plaquettaire et la prolongation du temps de saignement

### Résumé : Comprimés orodispersibles de méloxicam (*Qmiiz ODT*; non homologués au Canada)

- ▶ Comprimés lyophilisés orodispersibles au goût d'orange de l'AINS méloxicam sur ordonnance.
- ▶ Homologués par la FDA pour soulager les symptômes d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde (PR) chez les adultes et de la PR juvénile chez les enfants de ≥ 60 kg.
- ▶ Contre-indiqués chez les patients atteints de phénylcétonurie.
- ▶ Solution de rechange pour les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés classiques de méloxicam.
- ▶ Un approvisionnement de 30 jours coûte 202,50 \$ US (comparativement à 1,20 \$ US [6 \$ CA] pour les comprimés génériques de méloxicam).

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	AINS
Voie d'administration	Orale
Présentation	Comprimés orodispersibles à 7,5 et 15 mg
T <sub>max</sub>	4 heures <sup>1</sup>
Métabolisme	Hépatique; principalement par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par le CYP3A4
Élimination	De manière égale dans l'urine et les selles
Demi-vie	15-20 heures

1. Le T<sub>max</sub> de *Mobic* est de 4-5 heures; après un repas riche en graisses, le T<sub>max</sub> était de 5-6 heures avec *Mobic* et de 12 heures avec *Qmiiz ODT*.

et, dans certaines études, il était lié à une moindre toxicité gastro-intestinale, en particulier à faibles doses<sup>3</sup>. Tout comme les autres AINS, il augmente le risque d'événements cardiovasculaires, de toxicité hépatique et rénale et de réactions cutanées graves<sup>4</sup>. Le méloxicam est métabolisé par le CYP2C9; chez les métaboliseurs lents du CYP2C9, les concentrations sériques du médicament seraient plus élevées et le risque d'effets indésirables plus important.

**LA NOUVELLE PRÉSENTATION** – *Qmiiz ODT* se présente sous forme de comprimés lyophilisés orodispersibles au goût d'orange. L'homologation de la FDA reposait sur des études pharmacocinétiques portant sur des doses uniques administrées à des adultes en bonne santé, qui ont montré qu'un comprimé à 15 mg de *Qmiiz ODT* était bioéquivalent à un comprimé classique à 15 mg de méloxicam (*Mobic*), aussi bien à jeun qu'après un repas. La prise de *Qmiiz ODT* avec un repas riche en graisses ralentit l'absorption, mais n'en réduit pas l'ampleur.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Les comprimés *Qmiiz ODT* contiennent 7,5 ou 15 mg de méloxicam et sont conditionnés en plaquettes alvéolées. Les comprimés doivent être délicatement retirés de leur alvéole avec les mains sèches, puis placés immédiatement dans la bouche. Parce qu'ils se désintègrent rapidement au contact de la

Tableau 2. Produits contenant du méloxicam

Méloxicam	Présentations disponibles	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>2</sup>
générique	co. à 7,5, 15 mg	7,5 ou 15 mg	1,20 \$	6,00 \$
<i>Mobic</i> (BI)		1 f.p.j. <sup>2,3</sup>	253,20	N.H.C.
<i>Qmiiz ODT</i> (TerSera)	co. orodispersibles à 7,5, 15 mg <sup>4</sup>	7,5 ou 15 mg 1 f.p.j. <sup>2,3</sup>	202,50 <sup>5</sup>	N.H.C.
<i>Vivlodex</i> (Zyla)	caps. à 5, 10 mg	5 ou 10 mg 1 f.p.j. <sup>6</sup>	784,90 <sup>5</sup>	N.H.C.

BI : Boehringer Ingelheim; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour  
 1. 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 chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 septembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.  
 2. La dose recommandée chez les enfants de  $\geq 60$  kg atteints de PR juvénile est de 7,5 mg 1 fois par jour. Non homologué au Canada chez les patients de < 18 ans.  
 3. Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. La dose maximale chez les patients sous hémodialyse est de 7,5 mg/jour.  
 4. Conditionné en plaquettes alvéolées de 10 alvéoles dans des boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés.  
 5. Les deux concentrations coûtent le même prix.  
 6. Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. La dose maximale chez les patients sous hémodialyse est de 5 mg/jour.  
 7. 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 chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2019).

salive, il n'est pas nécessaire de consommer des liquides. La dose recommandée est de 7,5 mg une fois par jour; certains patients bénéficient d'une dose de 15 mg. Le méloxicam n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. *Qmiiz ODT* contient de la phénylalanine (un composant de l'aspartame); il est par conséquent contre-indiqué chez les patients atteints de phénylcétonurie.

**CONCLUSION** – Les comprimés orodispersibles de l'AINS sur ordonnance méloxicam (*Qmiiz ODT*; non homologués au Canada) sont une solution de rechange pour les patients qui ont des difficultés à avaler les comprimés classiques, mais ils sont beaucoup plus coûteux que les comprimés génériques de méloxicam. ■

1. Méloxicam à faible dose (*Vivlodex*) pour traiter les douleurs arthrosiques. Lettre Médicale 2016; 39:167.
2. Médicaments pour traiter l'arthrose. Lettre Médicale 2014; 38:56.
3. A Bekker et coll. Meloxicam in the management of post-operative pain: narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2018; 34:450.
4. Médicaments non opioïdes contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 41:187.

## EN BREF

### Ezallor Sprinkle – Une nouvelle présentation de rosuvastatine

L'hypolipidémiant rosuvastatine est maintenant commercialisé sous forme de capsules à saupoudrer (*Ezallor Sprinkle* – Sun Pharma; non homologué au Canada). Les comprimés de rosuvastatine (*Crestor* et génériques) sont commercialisés depuis 2005 (2003 aux É.-U.)<sup>1,2</sup>.

Tableau 1. Produits contenant de la rosuvastatine

Médicament	Présentations	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>2</sup>
générique	co. à 5, 10, 20,	6,30 \$	4,10 \$
<i>Crestor</i> (AstraZeneca)	40 mg	260,90	44,40
<i>Ezallor Sprinkle</i> (Sun Pharma)	caps. à 5, 10, 20, 40 mg	85,50	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Toutes les concentrations de *Crestor* et d'*Ezallor Sprinkle* coûtent le même prix. Source : AnalySource® Monthly, 5 septembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2019).

La nouvelle présentation est commercialisée à l'intention des résidents des établissements de soins prolongés qui ont de la difficulté à avaler. Les capsules *Ezallor Sprinkle* s'avalent entières, mais il est également possible de les ouvrir et de saupoudrer leur contenu sur de la compote de pommes ou de le mélanger avec de l'eau pour l'administrer par sonde nasogastrique.

Pour les résidents en soins prolongés pour lesquels il existe une indication raisonnable pour prescrire une statine, mais qui ont des difficultés à avaler les comprimés entiers, il serait beaucoup moins coûteux d'écraser des comprimés génériques de rosuvastatine. ■

#### Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Statines (en anglais)  
<http://medicalletter.org/TML-article-1581f>

1. Rosuvastatine – un nouveau médicament hypolipémiant. Lettre Médicale 2003; 27:57.
2. Hypolipidémiants. Lettre Médicale 2019; 42:177

# 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!

- ▶ **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.

Susan Daron, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

Amy Faucard, MLS, Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

Corinne Morrison, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; has disclosed that her spouse is an employee of Pfizer, Inc.

Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

#### 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 activity, the participant will be able to:

1. Review the efficacy and safety of lefamulin (*Xenleta*) for treatment of community-acquired bacterial pneumonia.
2. Review the efficacy and safety of glucagon nasal powder (*Baqsimi*) for treatment of severe hypoglycemia.
3. Review the efficacy and safety of aclidinium/formoterol (*Duaklir Pressair*) for maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
4. Review the efficacy and safety of orally disintegrating meloxicam (*Qmiiiz ODT*) for treatment of symptoms of osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

**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 PAGE

To earn credit, go to:  
[medicalletter.org/CMEstatus](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1581 Questions

(Correspond to questions #51-60 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

#### Lefamulin (*Xenleta*) for Community-Acquired Bacterial Pneumonia

- In clinical trials in patients with community-acquired bacterial pneumonia, oral lefamulin was:
  - associated with a higher rate of diarrhea than moxifloxacin
  - more effective than moxifloxacin in achieving an early clinical response
  - associated with a higher rate of hepatic enzyme elevations than moxifloxacin
  - all of the above
- Lefamulin should not be used in:
  - pregnant women
  - patients taking a QT-prolonging drug
  - patients taking a drug that is a strong CYP3A4 inducer
  - all of the above

#### Glucagon Nasal Powder (*Baqsimi*) for Severe Hypoglycemia

- Which of the following is an advantage of glucagon nasal powder over *GlucaGen Hypokit*?
  - it does not cause GI adverse effects
  - it is more effective in reversing severe hypoglycemia
  - it does not require reconstitution
  - all of the above
- A prescription for glucagon is recommended for all patients at risk of level 2 or 3 hypoglycemia. Level 2 hypoglycemia occurs when the blood glucose level falls below:
  - 74 mg/dL
  - 68 mg/dL
  - 60 mg/dL
  - 54 mg/dL
- The most common adverse effects of intranasal glucagon are:
  - ulcerations of the nasal mucosa
  - perforations of the nasal septum
  - nausea, vomiting, and headache
  - upper respiratory infections

#### *Duaklir Pressair*: Another LAMA/LABA Inhaler for COPD

- In patients with COPD, an inhaled LAMA/LABA combination is recommended for:
  - initial treatment of mild disease
  - patients inadequately controlled on LAMA or LABA monotherapy
  - patients who cannot tolerate an inhaled corticosteroid as first-line therapy
  - all of the above
- With which of the following LAMA/LABA fixed-dose combination inhalers does adequate delivery to the lungs not depend on the patient's ability to take a long, steady, deep inhalation?
  - acclidinium/formoterol (*Duaklir Pressair*)
  - glycopyrrolate/formoterol (*Bevespi Aerosphere*)
  - glycopyrrolate/indacaterol (*Utibron Neohaler*)
  - umeclidinium/vilanterol (*Anoro Ellipta*)
- The most common adverse effects of acclidinium/formoterol in clinical trials were:
  - oral and esophageal candidiasis
  - nausea and vomiting
  - headache and upper respiratory tract infections
  - bronchitis and pneumonia

#### *Qmiiz ODT* – An Orally Disintegrating Meloxicam Tablet

- Compared to other NSAIDs, meloxicam is:
  - less effective
  - less likely to prolong bleeding time
  - more nephrotoxic
  - more likely to increase the risk of cardiovascular events
- The orally disintegrating tablet formulation of meloxicam (*Qmiiz ODT*) is contraindicated in patients with:
  - G6PD deficiency
  - sulfonamide allergy
  - phenylketonuria
  - type 1 diabetes

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-581-H01-P; Release: September 23, 2019, Expire: September 23, 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; 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  
Téléec.: 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.