

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 25

6 avril 2020

ML
1593

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Poudre d'allergènes d'arachide (<i>Palforzia</i>)	p. 195
Lasmiditan (<i>Reyvow</i>) et ubrogépan (<i>Ubrelvy</i>) dans le traitement aigu de la migraine	p. 197
<i>Consensi</i> – Une association à dose fixe d'amlodipine et de célécoxib	p. 201
Addendum – Brolucizumab (<i>Beovu</i>) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge	p. 202
Addendum – Interactions médicamenteuses : Opioïdes et inhibiteurs du P2Y ₁₂ par voie orale	p. 202

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° 25 (ML 1593)

6 avril 2020

ML
1593

DANS CE NUMÉRO

Poudre d'allergènes d'arachide (<i>Palforzia</i>)	p. 195
Lasmiditan (<i>Reyvow</i>) et ubrogépan (<i>Ubrovelvy</i>) dans le traitement aigu de la migraine	p. 197
<i>Consensi</i> – Une association à dose fixe d'amlodipine et de célécoxib	p. 201
Addendum – Brolucizumab (<i>Beovu</i>) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge	p. 202
Addendum – Interactions médicamenteuses : Opioïdes et inhibiteurs du P2Y ₁₂ par voie orale	p. 202

► Poudre d'allergènes d'arachide (*Palforzia*)

La FDA a homologué la poudre d'allergènes d'arachide-dnfp (*Palforzia* – Aimmune; non homologuée au Canada) pour immunothérapie orale dans le but d'atténuer les réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie, causées par l'exposition accidentelle aux arachides chez les patients souffrant d'allergie avérée aux arachides. Il s'agit du premier médicament à recevoir l'homologation aux États-Unis dans cette indication; la FDA évalue actuellement le timbre immunothérapeutique *Viaskin Peanut* dans la même indication.

Le suffixe à quatre lettres « dnfp » ne se prononce pas et est dénué de signification; de tels suffixes sont désormais ajoutés aux agents biologiques aux États-Unis pour distinguer les produits de référence de leur biosimilaire. Le suffixe n'est pas utilisé au Canada.

TRAITEMENT STANDARD – La seule façon d'éviter complètement une réaction consiste à éviter l'exposition aux arachides. Tous les patients allergiques aux arachides doivent avoir un injecteur d'adrénaline à portée de main pour traiter une réaction allergique grave¹.

Chez les nourrissons à risque élevé (c.-à-d. atteints d'autres affections allergiques telles que dermatite atopique ou allergie aux œufs graves), l'introduction précoce de protéines d'arachide a démontré pouvoir réduire d'environ 80 % l'apparition de l'allergie aux arachides². Chez les enfants plus âgés atteints d'une allergie avérée aux arachides, l'immunothérapie orale avec des préparations composées de farine d'arachide ou des produits commercialisés à base d'arachide a été utilisée pour atténuer les réactions allergiques; dans une analyse rétrospective portant sur 270 enfants et adolescents de 4 à 18 ans ayant reçu l'immunothérapie orale, 79 % ont réussi à augmenter la dose jusqu'au maximum et ont maintenu un état de désensibilisation sous une dose quotidienne³.

ESSAIS CLINIQUES – Aucune étude clinique n'a comparé la poudre d'allergènes d'arachide à d'autres médicaments ni à des arachides ou à des produits à base d'arachide. L'efficacité de la poudre d'allergènes d'arachide a été établie

Résumé : Poudre d'allergènes d'arachide (*Palforzia*)

- Immunothérapie orale homologuée par la FDA pour atténuer les réactions allergiques causées par l'exposition accidentelle aux arachides chez les patients allergiques.
- Doit être prise continuellement pour maintenir l'effet et n'élimine pas la nécessité d'éviter l'exposition aux arachides ou d'avoir un injecteur d'adrénaline sur soi.
- A significativement amélioré la tolérance à l'exposition aux protéines d'arachide chez les enfants et adolescents de 4 à 17 ans dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo.
- Les patients reçoivent 5 doses croissantes (0,5-6 mg) au jour 1, suivies de l'augmentation de la dose toutes les deux semaines jusqu'à la dose d'entretien de 300 mg une fois par jour; les patients doivent être surveillés pendant 1 heure après la première dose de chacun des 11 paliers posologiques.
- L'œsophagite à éosinophiles et l'anaphylaxie grave peuvent survenir; le médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme non maîtrisé ou qui présentent des antécédents de maladie gastro-intestinale à éosinophiles.
- Un approvisionnement d'un an coûte 10 680 \$US.
- Non homologuée au Canada.

dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire et à double insu (PALISADE) ayant réparti 496 enfants et adolescents de 4 à 17 ans qui étaient allergiques aux arachides (72 % ayant des antécédents de réaction anaphylactique aux arachides) à la poudre d'allergènes d'arachide (dose d'entretien de 300 mg/jour après augmentation progressive de la dose pendant 20-40 semaines) ou à un placebo. Les patients ont ensuite reçu successivement 300, 600 et 1000 mg de protéines d'arachide (une arachide contient environ 250-300 mg de protéines d'arachide). Le pourcentage de patients ayant toléré chaque provocation sans symptôme

Tableau 1. Résultats de l'étude PALISADE¹

Traitement	Taux de tolérance à l'exposition ²		
	300 mg	600 mg	1000 mg
Poudre d'allergènes d'arachide (n = 372)	76,6 %	67,2 %	50,3 %
Placebo (n = 124)	8,1 %	4,0 %	2,4 %

1. PALISADE Group of Clinical Investigators et coll. N Engl J Med 2018; 379:1991.
2. Définie comme la capacité d'ingérer une dose unique de la quantité indiquée de protéines d'arachide pendant la provocation alimentaire de sortie sans symptômes justifiant de limiter la dose (selon le jugement clinique). À toutes les doses, la poudre d'allergènes d'arachide a répondu aux critères prédéfinis de supériorité par rapport au placebo.

justifiant de limiter la dose était significativement plus élevé dans le groupe *Palforzia* que dans le groupe placebo (voir le Tableau 1)⁴.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables signalés le plus fréquemment à l'emploi de la poudre d'allergènes d'arachide dans l'étude PALISADE et dans une étude d'innocuité non publiée de 24 semaines (RAMSES; résumé sur la notice d'emballage) étaient douleur abdominale, vomissements, nausées, toux, rhinorrhée, irritation pharyngée, éternuements, urticaire, et prurit cutané et buccal. L'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables était plus fréquent sous le médicament actif que sous le placebo (9,2 c. 1,0 % durant l'augmentation de la dose; 1,0 c. 0,0 % durant le traitement d'entretien).

Des réactions anaphylactiques sont survenues plus souvent sous la poudre d'allergènes d'arachide que sous le placebo durant la phase d'augmentation de la dose (9,4 c. 3,8 %) et la phase de traitement d'entretien (8,7 c. 1,7 %). Une anaphylaxie grave est survenue chez 4 patients sous le médicament durant la phase d'augmentation de la dose et chez 1 patient durant la phase de traitement d'entretien.

Durant les études cliniques, l'œsophagite à éosinophiles a été confirmée par biopsie chez 12 patients sous la poudre d'allergènes d'arachide (1,1 %) et chez aucun sous le placebo. *Palforzia* est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'œsophagite à éosinophiles ou d'une autre maladie gastro-intestinale à éosinophiles.

REMS – Pour réduire le risque de décès lié à l'anaphylaxie, la FDA a exigé que les patients qui reçoivent *Palforzia* s'inscrivent à un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) et que les fournisseurs de soins, les établissements de santé et les pharmacies qui prescrivent, administrent ou délivrent le médicament soient certifiés.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Palforzia* est indiqué chez les enfants et adolescents de 4 à 17 ans; le traitement d'entretien peut être poursuivi chez les patients de ≥ 18 ans. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients ayant subi une réaction anaphylactique grave ou menaçant le pronostic vital dans les 60 jours précédents. Étant donné que l'asthme augmente le risque de décès chez les patients qui subissent des réactions anaphylactiques, *Palforzia* est contre-indiqué chez les patients dont l'asthme n'est pas maîtrisé. Le médicament ne doit pas être administré pendant les exacerbations aiguës de l'asthme et doit être interrompu indéfiniment chez les patients qui présentent des récurrences d'exacerbation de l'asthme ou une perte persistante de la maîtrise de l'asthme.

La posologie de *Palforzia* compte trois phases : augmentation initiale de la dose, augmentation croissante de la dose et traitement d'entretien. Durant l'**augmentation initiale de la dose**, les patients reçoivent des doses croissantes de poudre d'allergènes d'arachide, soit 0,5, 1, 1,5, 3 et 6 mg à intervalle de 20-30 minutes en une journée dans un établissement de santé. Ils demeurent en observation pendant au moins 1 heure après la dernière dose.

Les patients qui tolèrent la dose de 3 mg durant l'augmentation initiale de la dose peuvent passer à la

phase d'augmentation croissante, qui consiste en 11 doses croissantes (de 3 à 300 mg) administrées une fois par jour pendant 2 semaines chacune. La première dose de chaque palier doit être administrée dans un établissement de santé et les patients doivent être placés en observation pendant une heure après avoir pris le médicament.

La **dose d'entretien** recommandée de *Palforzia* est de 300 mg une fois par jour. Le médicament doit être pris de façon continue pour conserver son effet.

Le traitement avec *Palforzia* n'élimine pas la nécessité d'avoir un injecteur d'adrénaline à portée de main en cas d'urgence. Les réactions allergiques ont plus tendance à se produire durant un effort physique, l'exposition à l'eau chaude ou l'utilisation concomitante d'AINS, ou encore durant une maladie intercurrente (p. ex. infection virale), un jeûne, les règles ou la privation de sommeil. Les patients qui oublient 1 ou 2 doses peuvent reprendre le traitement à la même dose. Il n'existe aucune donnée sur la reprise du traitement après l'omission de ≥ 3 doses.

Palforzia est présenté en gélules contenant 0,5, 1, 10, 20 ou 100 mg de poudre d'allergènes d'arachide et en sachets contenant 300 mg de poudre; les deux présentations doivent être conservées au réfrigérateur. Pour administrer une dose, les capsules ou les sachets doivent être ouverts et la poudre dispersée sur des aliments semi-solides froids ou tièdes, comme de la compote de pommes, du pudding ou du yogourt.

Le prix d'un traitement d'un an par *Palforzia* est de 10 680 \$US⁵. Des analyses pharmaco-économiques laissent croire que le médicament n'est pas rentable comparativement au simple fait d'éviter les arachides^{6,7}.

CONCLUSION – Dans le cadre d'une étude clinique, l'immunothérapie orale par la poudre d'allergènes d'arachide (*Palforzia*; non homologuée au Canada) a significativement amélioré la tolérance à l'exposition aux protéines d'arachide chez les enfants et adolescents allergiques. *Palforzia* peut causer des réactions allergiques graves, y compris l'anaphylaxie. Il doit être pris continuellement pour maintenir l'effet et n'élimine pas la nécessité d'éviter l'exposition aux arachides ou d'avoir un injecteur d'adrénaline à portée de main. On ignore comment un traitement d'entretien par d'autres produits à base d'arachides ou par des arachides se compare à ce produit très coûteux. ■

1. CDC. Voluntary guidelines for managing food allergies in schools and early care and education programs. 2013. Accessible à : <http://bit.ly/39Y4H50>. Consulté le 27 février 2020.
2. G Du Toit et coll. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015; 372:803.
3. RL Wasserman et coll. Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:418.
4. PALISADE Group of Clinical Investigators et coll. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018; 379:1991.
5. Prix courant selon le fabricant.
6. M Shaker et M Greenhawt. Estimation of health and economic benefits of commercial peanut immunotherapy products: a cost-effectiveness analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e193242.
7. Institute for Clinical and Economic Review. Oral immunotherapy and Viaskin Peanut for peanut allergy: effectiveness and value. 2019. Accessible à : <http://bit.ly/37h4NUu>. Consulté le 27 février 2020.

► Lasmiditan (*Reyvow*) et ubrogépan (*Ubrovelvy*) dans le traitement aigu de la migraine

L'agoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1F}) par voie orale lasmiditan (*Reyvow* – Lilly; non homologué au Canada) et l'antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) par voie orale ubrogépan (*Ubrovelvy* – Allergan; non homologué au Canada) ont été homologués par la FDA dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura chez les adultes.

TRAITEMENT DE LA MIGRAINE – Un analgésique oral non opioïde tel qu'un AINS peut suffire pour traiter la migraine légère à modérée sans nausées ni vomissements. Un agoniste des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1B/1D}; « triptan ») par voie orale est le médicament de choix dans le traitement de la migraine modérée à intense¹. Le taux de disparition de la douleur deux heures après l'administration d'un triptan oscille entre 12 et 40 %². Les patients qui ne répondent pas à un triptan pourraient répondre à un autre. Angine, infarctus du myocarde, arythmie cardiaque et AVC surviennent rarement sous les triptans; ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients atteints de maladie vasculaire. La dihydroergotamine (*D.H.E. 45* et génériques [génériques seulement au Canada]; *Migranal* et génériques [génériques non commercialisés au Canada]) ou l'association à dose fixe de tartrate d'ergotamine et de caféine (*Cafergot* et génériques [non commercialisé au Canada]; *Migergot* [non homologué au Canada]) sont parfois utilisées chez les patients qui ne répondent pas aux triptans ou qui ne peuvent pas les utiliser.

LASMIDITAN

MODE D'ACTION – Le lasmiditan, le premier « ditan » à avoir reçu l'homologation dans le traitement de la migraine, se lie sélectivement aux récepteurs 5-HT_{1F} exprimés sur les neurones du nerf trijumeau et inhibe les voies nociceptives du système trigéminal central et périphérique. Contrairement aux triptans, le lasmiditan n'a pas montré avoir des effets vasoconstricteurs^{3,4}.

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer le lasmiditan, la FDA s'est appuyée sur les résultats de 2 études à double

Résumé : Lasmiditan (*Reyvow*)

- Premier agoniste sélectif du récepteur 5-HT_{1F} (« ditan ») à recevoir l'homologation de la FDA dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura chez les adultes.
- Disparition de la céphalée 2 heures après l'administration chez 28 à 39 % des patients lorsqu'il était pris dans les 4 heures suivant le début de la migraine; le taux de disparition sous le placebo était de 15 à 21 %.
- Les effets indésirables fréquents sont étourdissements, fatigue, paresthésie et sédation. Les patients doivent éviter de prendre le volant ou les commandes de machines pendant au moins 8 heures après avoir pris le lasmiditan.
- Contrairement aux triptans, le lasmiditan n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints de maladie vasculaire.
- Il n'existe aucune comparaison directe avec les triptans ou d'autres traitements aigus de la migraine.
- Non homologué au Canada.

insu (SAMURAI et SPARTAN) totalisant 5100 patients qui présentaient un historique de migraine avec ou sans aura depuis ≥ 1 an et souffraient de 3 à 8 migraines par mois ayant été répartis aléatoirement au lasmiditan à 50, 100 ou 200 mg ou à un placebo dans les 4 heures suivant l'apparition des céphalées. Les patients devaient également prendre une deuxième dose au besoin de lasmiditan ou du placebo 2 à 24 heures après la première en traitement de secours ou en cas de récurrence de la migraine^{5,6}. La majorité des patients inscrits présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire (âge > 40 ans, taux élevé de cholestérol total, faible taux de cholestérol HDL, tension artérielle systolique élevée, diabète, tabagisme actuel). La prévalence globale de maladie cardiovasculaire était de 20 %, mais seul 1 % des patients étaient atteints de cardiopathie ischémique avérée. Étaient exclus, les patients qui présentaient des troubles causant des étourdissements et/ou un vertige récidivants.

Deux heures après le traitement, la céphalée et le symptôme migraineux le plus gênant (photophobie, phonophobie ou nausées) avaient disparu chez un pourcentage plus élevé de patients sous le lasmiditan que sous le placebo, et ce, dans les deux études. Le soulagement de la céphalée (soulagement de la douleur de modérée ou intense à légère ou nulle) à 2 heures a également été rapporté plus fréquemment sous le lasmiditan que sous le placebo (voir le Tableau 2). La deuxième dose de lasmiditan en traitement de secours ou en cas de récurrence ne s'est pas montrée efficace⁷.

Le taux d'absence soutenue de la douleur était plus élevé sous le lasmiditan à 50, 100 et 200 mg que sous le placebo (17,4, 16,9 et 21,2 % c. 10,3 % à 24 heures et 14,9, 15,2 et 18,4 % c. 9,6 % à 48 heures)⁸.

Aucune étude clinique n'a comparé le lasmiditan à d'autres traitements aigus de la migraine.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment liés au lasmiditan dans le cadre des études cliniques étaient liés au SNC et étaient étourdissements, paresthésie et sédation. Fatigue, nausées et vomissements, faiblesse musculaire, vertiges, incoordination, léthargie, palpitations, changements cognitifs et confusion ont également été signalés. L'incidence des effets indésirables était proportionnelle à la dose. Des réactions d'hypersensibilité, notamment œdème de Quincke et éruption cutanée ont été rapportées chez 0,2 % des patients sous le lasmiditan.

Table 1. Pharmacologie

	Lasmiditan	Ubrogépan
Classe	Agoniste des récepteurs 5-HT _{1F}	Antagoniste des récepteurs du CGRP
Voie d'administration	Orale	Orale
T _{max}	1,8 heure	1,5 heure
Métabolisme	Hépatique et extra-hépatique principalement par les enzymes n'appartenant pas au cytochrome P450	Hépatique, principalement par le CYP3A4
Élimination	Urine (66 % sous forme de métabolite, 3 % sous forme inchangée)	Urine (6 % sous forme inchangée); selles (42 % sous forme inchangée)
Demi-vie	5,7 heures	5-7 heures

Tableau 2. Résultats des études portant sur le lasmiditan et l'ubrogépan¹

	Disparition de la céphalée ²	Disparition du symptôme le plus gênant ³	Soulagement de la céphalée ⁴
SAMURAI (N = 1545)⁵			
Lasmiditan à 100 mg	28,2 %*	40,9 %*	59,4 %*
Lasmiditan à 200 mg	32,2 %*	40,7 %*	59,5 %*
Placebo	15,3 %	29,5 %	42,2 %
SPARTAN (N = 2156)⁶			
Lasmiditan à 50 mg	28,6 %*	40,8 %*	59,0 %*
Lasmiditan à 100 mg	31,4 %*	44,2 %*	64,8 %*
Lasmiditan à 200 mg	38,8 %*	48,7 %*	65,0 %*
Placebo	21,3 %	33,5 %	47,7 %
ACHIEVE I (N = 1326)⁷			
Ubrogépan à 50 mg	19,2 %*	38,6 %*	60,7 %*
Ubrogépan à 100 mg	21,2 %*	37,7 %*	61,4 %*
Placebo	11,8 %	27,8 %	49,1 %
ACHIEVE II (N = 920)⁸			
Ubrogépan à 50 mg	21,8 %*	38,9 %*	62,7 %*
Placebo	14,3 %	27,4 %	48,2 %

*p < 0,05 c. placebo

- 2 heures après la dose.
- Soulagement des céphalées jusqu'à l'absence de douleur chez les patients ayant traité une crise de migraine dans les 4 heures suivant son apparition.
- Absence du symptôme désigné comme le plus gênant (photophobie, phonophobie ou nausées) chez les patients ayant traité une migraine dans les 4 heures suivant son apparition.
- Soulagement de la douleur de modérée ou intense à légère ou nulle chez les patients ayant pris au moins une dose du médicament à l'étude et ayant été soumis à une évaluation de l'intensité de la céphalée ou des symptômes après la dose.
- B Kuca et coll. *Neurology* 2018; 91:e2222.
- PJ Goadsby et coll. *Brain* 2019; 142:1894.
- DW Dodick et coll. *N Engl J Med* 2019; 381:2230.
- RB Lipton et coll. *JAMA* 2019; 322:1887.

La hausse de la tension artérielle, le ralentissement de la fréquence cardiaque et des réactions compatibles avec un syndrome sérotoninergique se sont également produits.

Dans une étude ayant eu recours à un simulateur de conduite automobile menée auprès de volontaires sains, une dose unique de lasmiditan à 50, 100 ou 200 mg comparativement au placebo a significativement altéré l'aptitude à conduire 90 minutes après l'administration. Dans une autre étude, des volontaires en bonne santé ayant pris une dose de lasmiditan de 100 ou 200 mg ont signalé une plus grande somnolence à 8 heures que les volontaires ayant reçu le placebo. La monographie du lasmiditan déconseille de prendre le volant ou les commandes de machines pendant au moins 8 heures après la prise du médicament.

Une analyse d'innocuité des études déterminantes a révélé qu'aucun événement cardiovasculaire ischémique ne s'est produit dans les 48 heures suivant la première dose de lasmiditan. Toutefois, peu de patients atteints de cardiopathie ischémique étaient inclus dans les études⁹.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les patients sous le lasmiditan doivent être prudents lorsqu'ils consomment de l'alcool ou prennent d'autres déprimeurs du SNC en concomitance. Selon le fabricant, la coadministration de lasmiditan et de médicaments sérotoninergiques pourrait augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. On ignore s'il est sécuritaire d'utiliser le lasmiditan et un triptan

dans une même période de 24 heures. La coadministration de lasmiditan et de propranolol a ralenti la fréquence cardiaque de 5 battements par minute de plus que le propranolol seulement; le lasmiditan doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent d'autres médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque. Le lasmiditan inhibe la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP); sa coadministration avec des substrats de la P-gp ou de la BCRP doit être évitée.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi de lasmiditan chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Chez des animaux ayant reçu des doses orales de lasmiditan, des malformations fœtales, la multiplication des variations squelettiques, la réduction du poids du fœtus et la mortalité embryofœtale ont été signalées à des expositions généralement plus élevées que celles associées aux doses maximales recommandées chez l'homme. Le lasmiditan et ses métabolites ont été détectés dans le lait de rates qui allaitent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Reyvow* est conditionné en boîtes contenant huit comprimés à 50 ou 100 mg. La dose recommandée est de 50, 100 ou 200 mg. Il ne faut pas prendre plus d'une dose par 24 heures. L'innocuité du traitement de > 4 crises migraineuses en moyenne sur 30 jours n'a pas été établie. Le lasmiditan n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

UBROGÉPAN

MODE D'ACTION – L'ubrogépan est la première petite molécule antagoniste du récepteur du CGRP (« gépan ») à recevoir l'homologation aux États-Unis. Trois anticorps anti-CGRP en injections sous-cutanées, soit l'érenumab (*Aimovig*), le frémanézumab (*Ajovy*; non homologué au Canada) et le galcanézumab (*Emgality*), sont déjà homologués en prévention de la migraine^{10,11}.

L'ubrogépan se lie sélectivement aux récepteurs du CGRP pour les bloquer¹². Le CGRP est un puissant vasodilatateur et neurotransmetteur nociceptif. Il est particulièrement commun dans les ganglions trigéminaux, mais est aussi grandement distribué dans les systèmes nerveux central et périphérique. Les concentrations sériques de CGRP semblent augmenter pendant les crises de migraine et l'administration i.v. de CGRP a induit des céphalées migraineuses chez des patients ayant des antécédents de migraine¹³.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de l'ubrogépan par la FDA était basée sur les résultats de deux études à double insu (ACHIEVE I et II) totalisant 2797 patients qui présentaient un historique de migraine avec ou sans aura depuis ≥ 1 an et souffraient de 2 à 8 migraines par mois ayant été répartis aléatoirement à un placebo, à l'ubrogépan à 50 mg ou (dans l'étude ACHIEVE I seulement) à l'ubrogépan à 100 mg dans les 4 heures suivant l'apparition de céphalées modérées à intenses. Deux heures après le traitement, la disparition des céphalées et l'absence du symptôme migraineux le plus gênant (photophobie, phonophobie ou nausées), les coparamètres d'évaluation principaux, étaient plus fréquents sous l'ubrogépan que sous le placebo, et ce, dans les deux études (voir le Tableau 2)^{14,15}.

Tableau 3. Quelques médicaments sur ordonnance dans le traitement de la migraine

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹¹
Gépants				
Ubrogépan – <i>Ubrelyv</i> (Allergan)	co. à 50, 100 mg	50 ou 100 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 200 mg/jour)	85,00 \$	N.H.C.
Ditan				
Lasmiditan – <i>Reyvow</i> (Lilly)	co. à 50, 100 mg	50, 100 ou 200 mg PO (max. 1 dose/jour)	80,00	N.H.C.
Triptans				
Almotriptan ³ – générique	co. à 6,25, 12,5 mg	6,25 ou 12,5 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 25 mg/jour)	33,40	9,80 \$
Élétriptan – générique <i>Relpax</i> (Pfizer)	co. à 20, 40 mg	20 ou 40 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 80 mg/jour)	11,60 65,30	10,10 16,00
Frovatriptan – générique <i>Frova</i> (Endo)	co. à 2,5 mg	2,5 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 7,5 mg/jour) ¹²	37,30 97,70	12,50 15,40
Naratriptan – générique <i>Amerge</i> (GSK)	co. à 1, 2,5 mg	2,5 mg PO; la dose peut être répétée après 4 h (max. 5 mg/jour)	2,80 56,60	8,20 16,80
Rizatriptan ⁴ – générique	co. à 5, 10 mg	5 ou 10 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 30 mg/jour) ^{5,6,14}	0,90	11,10
<i>Maxalt</i> (Merck)	co. orodispersibles à 5, 10 mg		1,60	11,10
<i>Maxalt RPD; Maxalt-MLT</i> aux É.-U.	co. orodispersibles à 10 mg ¹³		36,60 ⁷	21,00 ⁷
Sumatriptan – générique/ <i>Imitrex</i> ¹⁵ (GSK)	co. à 25, 50, 100 mg ¹⁶	50 ou 100 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 200 mg/jour)	1,50/67,30 ⁸	9,10/16,70
	fioles de 6 mg/0,5 mL ¹⁸	6 mg SC; la dose peut être répétée après 1 h (max. 12 mg/jour)	12,80/196,20 ⁸	N.H.C./43,80
	stylo injecteur et cartouches de 4, 6 mg/0,5 mL ^{17,18}		67,90/420,50 ⁸	N.H.C./44,90
	vaporisateur nasal de 5, 20 mg/0,1 mL ¹⁸	5, 10 ou 20 mg intranasal; la dose peut être répétée après 2 h (max. 40 mg/jour) ¹⁹	34,80/84,00 ⁸	N.H.C./16,80
<i>Onzetra Xsail</i> (Currax)	caps. de poudre nasale à 11 mg	22 mg intranasal; la dose peut être répétée après 2 h (max. 44 mg/jour)	108,80	N.H.C.
<i>Tosymra</i> (Upsher-Smith)	vaporisateur nasal à usage unique de 10 mg	10 mg intranasal; la dose peut être répétée après 1 h (max. 30 mg/jour)	97,50	N.H.C.
<i>Zembrace SymTouch</i> (Upsher-Smith)	auto-injecteur de 3 mg/0,5 mL	3 mg SC; la dose peut être répétée après 1 h (max. 12 mg/jour)	172,80	N.H.C.
Zolmitriptan – générique	co. à 2,5, 5 mg ²⁰	2,5 ou 5 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 10 mg/jour) ⁹	7,00	6,90
	co. orodispersibles à 2,5, 5 mg ²⁰		5,70	6,90
<i>Zomig</i> (AstraZeneca; Amneal aux É.-U.)	co. à 2,5, 5 mg ²⁰		117,70	15,80
<i>Zomig Rapimelt; Zomig-ZMT</i> aux É.-U.	co. orodispersibles à 2,5, 5 mg ²⁰		117,70	15,80
<i>Zomig nasal spray</i> ³	vaporisateur nasal de 2,5, 5 mg/0,1 mL	2,5 ou 5 mg intranasal; la dose peut être répétée après 2 h (max. 10 mg/jour) ⁹	80,90	15,80
Association triptan/AINS				
Sumatriptan/naproxène ³ – générique <i>Treximet</i> (Currax)	co. à 85/500 mg	85/500 mg PO; la dose peut être répétée après 2 h (max. 170/1000 mg/jour) ¹⁰	59,40 118,10	N.H.C. N.H.C.
Dérivés de l'ergot				
Mésylate de dihydroergotamine – générique	ampoule de 1 mg/mL	1 mg IM ou SC; la dose peut être répétée à intervalles de 1 h (max. 3 mg/jour, 6 mg/sem.)	137,10	13,60
<i>D.H.E. 45</i> (Bausch Health)			1176,80	N.H.C.
générique	vaporisateur nasal de 4 mg/mL	1 vapo. (0,5 mg) dans chaque narine, répétée 15 min plus tard (2 mg/dose; max. 3 mg/jour)	428,40	N.H.C.
<i>Migranal nasal spray</i> (Bausch Health)			477,90	52,80
Ergotamine/caféine – générique <i>Cafergot</i> (Sandoz)	co. à 1/100 mg	2 co. PO en début de crise, puis 1 co. q30 min au besoin (max. 6 co./crise, 10 co./sem.)	11,10 12,40	N.H.C. N.H.C.
<i>Migergot</i> (Cosette)	suppositoire rectal de 2/100 mg	1 suppo. en début de crise, répéter la dose au besoin 1 h plus tard (max. 2 suppo./crise)	140,50	N.H.C.
AINS				
Diclofénac potassique – <i>Cambia</i> (Aralez Pharma; Assertio aux É.-U.)	sachet à dose unique de 50 mg pour solution orale	50 mg dans 30-60 mL d'eau	83,20	11,00

N.H.C. : non homologué au Canada

1. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ou dans les cas d'interactions médicamenteuses.

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose 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 février 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. Aussi homologué par la FDA chez les patients de 12 à 17 ans. Santé Canada a homologué l'almotriptan chez les patients de 12 à 17 ans.

4. Aussi homologué par la FDA chez les patients de 6 à 17 ans.

5. La dose pédiatrique est de 5 mg (< 40 kg) ou de 10 mg (≥ 40 kg). L'efficacité et l'innocuité d'une deuxième dose administrée en 24 heures n'ont pas été établies chez les enfants.

6. Les adultes et les enfants (≥ 40 kg) qui prennent aussi le propranolol doivent limiter la dose à 5 mg (max. 15 mg/jour chez les adultes et 5 mg/jour chez les enfants). Il n'est pas recommandé de les prendre en concomitance chez les enfants de < 40 kg.

7. Prix d'une dose de 10 mg.

8. Prix du générique/Prix d'*Imitrex*.

9. Les patients aussi sous cimétidine doivent limiter la dose à 2,5 mg (max. 5 mg/jour).

10. La dose chez les adolescents de 12 à 17 ans est de 10/60 mg (max. 85/500 mg/jour).

11. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose à la dose habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2020).

12. Au Canada, 2,5 mg PO; la dose peut être répétée après 4 heures (max. 5 mg/jour).

13. Au Canada, commercialisé en comprimés orodispersibles à 5 et 10 mg.

14. Au Canada, la dose maximale est de 20 mg/jour.

15. Au Canada, les comprimés sont commercialisés sous le nom *Imitrex DF*.

16. Au Canada, commercialisé en comprimés à 50 et 100 mg.

17. Au Canada, commercialisé en stylo auto-injecteur de 6 mg/0,5 mL.

18. Le générique n'est pas commercialisé au Canada.

19. Au Canada, 5 ou 20 mg par voie intranasale; la dose peut être répétée après 2 h (max. 40 mg/jour).

20. Seule la concentration de 2,5 mg est commercialisée au Canada.

Résumé : Ubrogéant (Ubrelvy)

- ▶ Premier antagoniste des récepteurs du peptide apparenté au gène de la calcitonine (« gépant ») à avoir reçu l'homologation de la FDA dans le traitement aigu de la migraine avec ou sans aura chez les adultes.
- ▶ Disparition de la céphalée 2 heures après l'administration chez 19 à 22 % des patients lorsqu'il était pris dans les 4 heures suivant le début de la migraine; le taux de disparition de la douleur sous le placebo était de 12 à 14 %.
- ▶ Généralement bien toléré dans les études cliniques.
- ▶ Contre-indiqué en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4; il faut éviter de l'employer avec des inducteurs puissants du CYP3A4.
- ▶ Contrairement aux triptans, l'ubrogéant n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints de maladie vasculaire.
- ▶ Il n'existe aucune comparaison directe avec les triptans ou d'autres traitements aigus de la migraine.
- ▶ Non homologué au Canada.

Aucune étude clinique n'a comparé l'ubrogéant à d'autres traitements aigus de la migraine. Il n'a pas été étudié chez des patients sous un anticorps anti-CGRP injectable en prévention des migraines.

EFFETS INDÉSIRABLES – L'ubrogéant a été bien toléré dans les études ACHIEVE; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient nausées (2-4 %) et somnolence (2-3 %). Dans une phase de prolongation de 52 semaines, l'ubrogéant a également été bien toléré; seuls 2 à 3 % des patients ont présenté des effets indésirables graves ou ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables¹⁶.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'ubrogéant est principalement métabolisé par le CYP3A4 et il est un substrat de la P-gp et de la BCRP. La coadministration du puissant inhibiteur du CYP3A4 kétoconazole a multiplié par 9,7 l'ASC de l'ubrogéant; l'utilisation de l'ubrogéant avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est contre-indiquée. L'inducteur puissant du CYP3A4 rifampine a réduit l'exposition à l'ubrogéant de 80 %; l'utilisation simultanée d'ubrogéant et d'un inducteur puissant du CYP3A4 doit être évitée¹⁷. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp et/ou de la BCRP pourrait augmenter l'exposition à l'ubrogéant.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'ubrogéant n'a pas fait l'objet d'étude chez les femmes enceintes ou qui allaitent. L'administration de très fortes doses à des lapines et à des rates gravides a entraîné une toxicité maternelle et fœtale, mais l'exposition de lapines et de rates gravides à des taux équivalents à environ 8 et 15 fois respectivement ceux obtenus avec la dose maximale recommandée chez l'homme n'a pas eu d'effet négatif sur le développement embryofœtal. L'ubrogéant est présent dans le lait des rates qui allaitent à des concentrations semblables aux pics plasmatiques du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Ubrelvy* est conditionné en boîtes de 6, 8, 10, 12 ou 30 sachets de doses unitaires. La dose recommandée est de 50 ou 100 mg. Si nécessaire, une deuxième dose peut être prise \geq 2 heures après la première, mais il ne faut pas dépasser 200 mg sur 24 heures. L'innocuité du traitement de plus de 8 crises de migraine sur 30 jours n'a pas été établie.

Les patients qui prennent simultanément un inducteur faible ou modéré du CYP3A4 doivent prendre une dose de 100 mg d'ubrogéant. Les patients qui prennent simultanément un inhibiteur de la BCRP ou de la P-gp ou un inhibiteur faible ou modéré du CYP3A4 ainsi que les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) ou d'insuffisance rénale grave (ClCr 15-29 mL/min) doivent prendre une dose de 50 mg. Les patients qui prennent un inhibiteur modéré du CYP3A4 doivent éviter de prendre une deuxième dose d'ubrogéant dans les 24 heures suivant la première¹⁷. L'ubrogéant ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

CONCLUSION

L'agoniste des récepteurs 5-HT_{1F} par voie orale lasmiditan (*Reyvow*; non homologué au Canada) et l'antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) par voie orale ubrogéant (*Ubrelvy*; non homologué au Canada) semblent être légèrement plus efficaces qu'un placebo pour soulager les céphalées migraineuses. Une dose unique de lasmiditan cause sédation et étourdissements et altère l'aptitude à conduire pendant plusieurs heures. Ni le lasmiditan ou l'ubrogéant n'ont été comparés à un triptan dans le traitement des migraines, mais contrairement aux triptans, aucun de ces médicaments n'est soumis à des restrictions d'utilisation chez les patients atteints de maladie vasculaire. ■

1. Médicaments contre la migraine. Lettre Médicale 2017; 40:153.
2. P Tfelt-Hansen et J Olesen. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs. CNS Drugs 2012; 26:375.
3. B Raffaelli et coll. The safety and efficacy of the 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. Expert Opin Pharmacother 2017; 18:1409.
4. JC Oswald et NM Schuster. Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. J Pain Res 2018; 11:2221.
5. B Kuca et coll. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. Neurology 2018; 91:e2222.
6. PJ Goadsby et coll. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. Brain 2019; 142:1894.
7. LS Loo et coll. Effect of a rescue or recurrence dose of lasmiditan on efficacy and safety in the acute treatment of migraine: findings from the phase 3 trials (SAMURAI and SPARTAN). BMC Neurol 2019; 19:191.
8. EG Doty et coll. Sustained responses to lasmiditan: results from post-hoc analyses of two phase 3 randomized clinical trials for acute treatment of migraine. Cephalalgia 2019; 39:1569.
9. JH Krege et coll. Safety findings from phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: results from SAMURAI and SPARTAN. Cephalalgia 2019; 39:957.
10. Erénumab (Aimovig) en prévention de la migraine. Lettre Médicale 2018; 42:53.
11. Frémanézumab (Ajovy) et galcanézumab (Emgality) en prévention des migraines. Lettre Médicale 2018; 42:129.
12. E Moore et coll. Characterization of ubrogéant: a potent and selective antagonist of the human calcitonin gene-related peptide receptor. J Pharmacol Exp Ther 2020 January 28 (epub).
13. ME Bigal et coll. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. Headache 2013; 53:1230.

14. DW Dodick et coll. Ubrogéant pour le traitement de migraine. *N Engl J Med* 2019; 381:2230.
15. RB Lipton et coll. Effect of ubrogéant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1887.
16. J Ailani et coll. Long-term safety evaluation of ubrogéant for the acute treatment of migraine: phase 3, randomized, 52-week extension trial. *Headache* 2020; 60:141.
17. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019 November 6 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

► **Consensi – Une association à dose fixe d'amlodipine et de célecoxib**

Consensi (Coeptis/Burke; non homologué au Canada), une association à dose fixe de l'inhibiteur des canaux calciques amlodipine (*Norvasc* et autres) et de l'AINS sélectif de la COX-2 célecoxib (*Celebrex* et génériques) a reçu l'homologation de la FDA dans le traitement des patients souffrant d'hypertension artérielle et d'arthrose.

ÉTUDES CLINIQUES – La FDA a homologué cette association en s'appuyant sur les résultats d'études contrôlées antérieures ayant porté sur l'amlodipine et le célecoxib et d'une étude non publiée, à répartition aléatoire et à double insu de 14 jours menée auprès de 152 adultes atteints d'hypertension récemment diagnostiquée, dans laquelle la réduction de la tension artérielle était semblable sous l'amlodipine à 10 mg plus le célecoxib à 200 mg et sous l'amlodipine à 10 mg seulement¹.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les AINS sélectifs de la COX-2 tels que le célecoxib causent moins de toxicité gastro-intestinale et de saignements que les AINS non sélectifs, mais ils ont un effet prothrombotique qui augmente le risque cardiovasculaire. Tous les AINS sont néphrotoxiques. Les patients âgés doivent limiter au minimum l'utilisation de tout AINS, y compris le célecoxib.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant d'AINS réduit l'effet des antihypertenseurs. Dans l'étude clinique de 14 jours, l'amlodipine utilisée en concomitance avec le célecoxib a abaissé d'environ 30 % les concentrations sériques en fin de dose d'amlodipine, mais n'a pas semblé réduire son effet antihypertenseur. L'emploi de célecoxib avec un inhibiteur de l'ECA ou un ARA chez les patients âgés ou qui prennent des diurétiques entraîne une détérioration de la fonction rénale.

Résumé : Amlodipine/célecoxib (*Consensi*)

- Association à dose fixe d'un inhibiteur des canaux calciques et d'un AINS sélectif de la COX-2 commercialisée pour le traitement univoque de l'hypertension artérielle et de l'arthrose.
- L'emploi quotidien continu de célecoxib augmente le risque d'événements cardiovasculaires et de toxicité rénale, surtout chez les patients âgés.
- Le prix du traitement de 30 jours est de 1287,00 \$US sous *Consensi* à 5 mg/200 mg, comparativement à environ 35,00 \$US aux mêmes doses des présentations génériques d'amlodipine et de célecoxib prises séparément.
- Il n'y a aucune bonne raison d'utiliser *Consensi*.
- Non homologué au Canada.

Tableau 1. *Consensi* et ses composants

Médicament	Présentations	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁴
Amlodipine/célecoxib – <i>Consensi</i> (Coeptis/Burke)	co. à 2,5/200, 5/200, 10/200 mg	5-10/200 mg 1 f.p.j. ²	1287,00 \$	N.H.C.
Amlodipine – générique <i>Norvasc</i> (Pfizer)	co. à 2,5, 5, 10 mg ⁵	5-10 mg 1 f.p.j.	1,10 205,50	4,00 \$ 47,10
Célecoxib – générique <i>Celebrex</i> (Pfizer)	caps., co. à 50, 100, 200, 400 mg ⁶	200 mg 1 f.p.j. ou 100 mg 2 f.p.j. ³	34,40 398,40	7,70 45,00

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; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 février 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ou d'insuffisance rénale grave.
3. La posologie quotidienne recommandée doit être réduite de 50 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave.
4. 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, février 2020).
5. Comprimés à 5, 10 mg commercialisés au Canada.
6. Capsules à 100, 200 mg au Canada.

Le célecoxib est principalement métabolisé par le CYP2C9; l'utilisation avec des inhibiteurs du CYP2C9 augmente les concentrations sériques de célecoxib et l'utilisation avec des inducteurs du CYP2C9 les diminue². Le célecoxib inhibe le CYP2D6 et augmenterait les concentrations sériques des substrats du CYP2D6 comme le dextrométhorphan et la fluoxétine (*Prozac* et autres).

L'amlodipine est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 augmente les concentrations sériques d'amlodipine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Consensi* est présenté en comprimés de 2,5, 5 ou 10 mg d'amlodipine en association avec 200 mg de célecoxib. La dose initiale recommandée est de 5/200 mg une fois par jour. Les patients de petite taille, âgés ou frères atteints d'insuffisance hépatique légère ou qui prennent d'autres antihypertenseurs doivent entreprendre le traitement à la dose de 2,5/200 mg une fois par jour. La dose d'amlodipine peut être augmentée (habituellement tous les 7 à 14 jours) à 5 ou 10 mg une fois par jour si nécessaire. *Consensi* n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B ou C de Child-Pugh) ou d'insuffisance rénale grave.

CONCLUSION – Il n'y a aucune bonne raison d'utiliser l'association à dose fixe d'amlodipine et de célecoxib (*Consensi*; non homologué au Canada). Le prix de cette association est beaucoup plus élevé que celui de ses deux composants pris séparément, et l'emploi quotidien continu de célecoxib peut causer des effets indésirables graves, notamment la toxicité rénale et cardiovasculaire. Les patients âgés doivent limiter au minimum l'utilisation de tout AINS, y compris le célecoxib. ■

1. Study to evaluate the effect of celecoxib on the efficacy and safety of amlodipine in subjects with hypertension requiring anti-hypertensive therapy. NCT02172040. Accessible à : <http://bit.ly/2SutMJd>. Consulté le 27 février 2020.
2. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2019; November 6 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

Addendum : Brolucizumab (Beovu) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Le numéro 1591 faisait le point sur le brolucizumab (Beovu – Novartis; non homologué au Canada) dans le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire (humide) liée à l'âge¹. Le 23 février, l'*American Society of Retina Specialists* a rapporté que 14 patients ayant reçu le médicament ont développé une vasculite rétinienne, une complication potentiellement dangereuse pour la vision².

1. Brolucizumab (Beovu) contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Lettre Médicale* 2020; 43:185.
2. Novartis launches review into safety of eye drug Beovu. *New York Times*. February 25, 2020. Accessible à : <https://nyti.ms/2l4mNai>. Consulté le 27 février 2020.

À venir sous peu

- ▶ Médicaments contre le syndrome du côlon irritable
- ▶ *Trijardy XR* – Une association de 3 anciens médicaments contre le diabète de type 2
- ▶ Acide bempédoïque (*Nexletol*) pour abaisser le taux de cholestérol LDL
- ▶ Céfidéocol (*Fetroja*) contre les infections urinaires compliquées

Addendum : Interactions médicamenteuses : opioïdes et inhibiteurs du P2Y₁₂ par voie orale

Les opioïdes retardent la vidange gastrique et l'absorption de nombreux médicaments oraux, notamment les inhibiteurs du P2Y₁₂ clopidogrel (*Plavix* et génériques), prasugrel (*Effient* et génériques; génériques non commercialisés au Canada) et ticagrélor (*Brilinta*), qui sont couramment utilisés dans le traitement initial du syndrome coronarien aigu (SCA). Un article paru dans notre numéro du 25 mars 2019 mentionnait des études ayant montré que la coadministration d'opioïdes retardait et diminuait l'absorption des inhibiteurs du P2Y₁₂ par voie orale et intensifiait la réactivité plaquettaire¹. La récente publication de résultats d'études cliniques pourrait renforcer ces craintes.

Dans une analyse de sous-groupe *a posteriori* de l'étude EARLY ACS, les effets de la morphine ont été évalués chez 5438 patients atteints de SCA sans sus-décalage du segment ST (SCANSTE) traités par le clopidogrel et chez 3462 patients atteints de SCANSTE non traités par un inhibiteur du P2Y₁₂. Dans le groupe clopidogrel, le paramètre d'évaluation principal composé (décès, infarctus du myocarde, récurrence de l'ischémie ou arrêt du traitement thrombotique à 96 heures) a été observé significativement plus souvent chez les patients sous morphine que chez les patients qui n'étaient pas sous morphine (risque relatif ajusté : 1,40; IC à 95 % : 1,04-1,87). La morphine n'était pas associée à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires indésirables chez les patients qui n'avaient pas reçu un inhibiteur du P2Y₁₂².

Bien qu'il s'agissait d'une analyse *a posteriori* et non d'une étude à répartition aléatoire et contrôlée portant sur la morphine chez les patients sous clopidogrel, elle fournit quand même des données supplémentaires étayant la prudence à l'emploi concomitant d'inhibiteurs du P2Y₁₂ et d'opioïdes par voie orale; l'inhibiteur du P2Y₁₂ cangrélor (*Kengreal*; non homologué au Canada)³ par voie i.v. devrait être envisagé chez les patients atteints de SCA qui nécessitent ou prennent déjà un agoniste des récepteurs opioïdes.

1. Interactions médicamenteuses : opioïdes et inhibiteurs des récepteurs plaquettaire P2Y₁₂ par voie orale. *Lettre Médicale* 2019; 42:191.
2. RHM Furtado et coll. Morphine and cardiovascular outcomes among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:289
3. Cangrélol (Kengreal) – Un médicament antiplaquettaire IV pour la PCI. *Lettre Médicale* 2015; 39:103.

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.L.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhM; 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; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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

Get Connected:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120



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 post-activity questions, and submit answers online. 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 upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

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 01/01/2020. 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.



AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



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.

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.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

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

Additional Contributors:

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

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

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 peanut allergen powder (*Palforzia*) for use as immunotherapy in patients with peanut allergy.
2. Review the efficacy and safety of lasmiditan (*Reyvow*) and ubrogepant (*Ubrovelvy*) for acute treatment of migraine.
3. Discuss the possible benefits and risks of *Consensi*, the fixed-dose combination of amlodipine and celecoxib.
4. Discuss the mechanism behind a potential interaction between opioids and oral P2Y₁₂ platelet inhibitors.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

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 1593 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #41-50 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

Peanut Allergen Powder (*Palforzia*)

1. About how much peanut protein does one peanut contain?
 - a. 25-50 mg
 - b. 100-150 mg
 - c. 250-300 mg
 - d. 400-500 mg
2. Patients treated with *Palforzia* should:
 - a. still avoid eating peanut products
 - b. still carry an epinephrine injector
 - c. take the daily maintenance dose continuously
 - d. all of the above
3. Which of the following patients with confirmed peanut allergy is a candidate for oral immunotherapy with *Palforzia*?
 - a. a 6-year-old boy with a history of eosinophilic esophagitis
 - b. a 10-year-old girl with asthma controlled on an inhaled corticosteroid
 - c. a 16-year-old girl who had an anaphylactic reaction to peanuts one month ago
 - d. none of the above

Lasmiditan (*Reyvow*) and Ubrogepant (*Ubrelvy*) for Acute Treatment of Migraine

4. In clinical trials, approximately what percentage of patients were free from headache pain 2 hours after taking a 100-mg dose of lasmiditan?
 - a. 15-18%
 - b. 28-32%
 - c. 41-48%
 - d. 59-65%
5. Which of the following statements about lasmiditan is true?
 - a. a second dose should be taken 2-24 hours after the first if migraine symptoms recur
 - b. patients should not drive for at least 8 hours after taking lasmiditan
 - c. like triptans, lasmiditan has been shown to have vasoconstrictive effects
 - d. all of the above

6. Lasmiditan can cause:
 - a. dizziness
 - b. confusion
 - c. decreased heart rate
 - d. all of the above
7. In clinical trials, approximately what percentage of patients were free from headache pain 2 hours after taking a 50-mg dose of ubrogepant?
 - a. 12-14%
 - b. 19-22%
 - c. 36-38%
 - d. 60-62%
8. The 100-mg dose of ubrogepant is recommended for patients:
 - a. who are also taking a moderate CYP3A4 inducer
 - b. with severe hepatic impairment
 - c. with end-stage renal disease
 - d. all of the above

Consensi – A Fixed-Dose Combination of Amlodipine and Celecoxib

9. A concern with the fixed-dose combination of amlodipine and celecoxib is that:
 - a. both drugs have an antiplatelet effect, increasing the risk of bleeding
 - b. both drugs cause GI toxicity
 - c. celecoxib increases the antihypertensive effect of amlodipine, increasing the risk of hypotension
 - d. continued daily use of an NSAID such as celecoxib can cause renal and cardiovascular toxicity

Addendum: Drug Interaction between Opioids and Oral P2Y₁₂ Platelet Inhibitors

10. Opioids appear to reduce the efficacy of oral P2Y₁₂ platelet inhibitors by:
 - a. increasing their metabolism by induction of CYP3A4
 - b. delaying and decreasing their absorption
 - c. increasing their renal tubular reabsorption
 - d. directly inhibiting their conversion to their active metabolites

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-593-H01-P; Release: March 9, 2020, Expire: March 9, 2021
Comprehensive Activity 82: 0379-0000-20-082-H01-P; Release: July 2020, Expire: July 2021