

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 3

1^{er} juin 2020

ML
1597

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

En bref – Événements neuropsychiatriques sous le montélukast	p. 17
Céfiderocol (<i>Fetroja</i>) – Une nouvelle céphalosporine i.v. contre les infections urinaires compliquées	p. 17
Mousse de minocycline (<i>Amzeeq</i>) dans le traitement de l'acné.....	p. 20
Rimégépan (<i>Nurtec ODT</i>) dans le traitement ponctuel de la migraine	p. 22

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 44, N° 3 (ML 1597)

1^{er} juin 2020

ML
1597

DANS CE NUMÉRO

En bref – Événements neuropsychiatriques sous le montélukast	p. 17
Céfidérocol (<i>Fetroja</i>) – Une nouvelle céphalosporine i.v. contre les infections urinaires compliquées	p. 17
Mousse de minocycline (<i>Amzeeq</i>) dans le traitement de l'acné	p. 20
Rimégépan (<i>Nurtec ODT</i>) dans le traitement ponctuel de la migraine	p. 22

EN BREF

Événements neuropsychiatriques sous le montélukast

La FDA exige dorénavant un avertissement plus ferme dans la monographie de l'antagoniste des récepteurs des leucotriènes montélukast (*Singulair* et génériques) au sujet du risque de comportement suicidaire et d'autres événements neuropsychiatriques graves associés à son utilisation¹. Santé Canada n'a pas encore exigé d'affermir l'avertissement.

Le montélukast est homologué par Santé Canada et la FDA depuis de nombreuses années dans le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique. Sa monographie et celle des autres antagonistes des récepteurs des leucotriènes, tel le zafirlukast (*Accolate* et génériques; non commercialisé au Canada) et le zileuton (*Zyflo* et génériques; non homologué au Canada) qui sont homologués exclusivement pour le traitement de l'asthme comportent depuis 2009 un avertissement au sujet du risque d'événements neuropsychiatriques. La FDA exige désormais un avertissement encadré dans la monographie du montélukast en raison de rapports réguliers de suicides et d'autres événements indésirables comportementaux et thymiques pendant et après son utilisation. Un avertissement encadré n'est pas exigé dans la monographie canadienne du montélukast.

Un examen de la FDA a identifié 82 cas de suicide associés à l'emploi du montélukast, dont beaucoup ont été précédés de nouveaux symptômes neuropsychiatriques. Sur les 64 suicides pour lesquels l'âge du patient était connu, 19 ont été commis par des enfants de ≤ 17 ans. Dans les 34 cas plus détaillés, beaucoup de patients présentaient des comorbidités ou prenaient d'autres médicaments associés à un risque accru d'automutilation ou de troubles du comportement¹.

De nombreuses études observationnelles d'envergure n'ont pas établi de lien entre l'usage de montélukast et les événements neuropsychiatriques²⁻⁴. Dans une étude cas-témoins menée auprès de 4395 enfants de 5 à 18 ans sous un traitement d'entretien de l'asthme, de nouveaux événements psychiatriques sont survenus presque deux fois plus souvent chez les sujets sous le montélukast que chez les patients sous d'autres médicaments (RC : 1,91; IC à 95 % : 1,15-3,18)⁵.

La FDA recommande désormais que le montélukast soit utilisé dans le traitement de la rhinite allergique seulement lorsque les autres traitements (tel que corticostéroïde intranasal ou antihistaminique oral de deuxième génération) se sont révélés être inefficaces ou intolérables. Un examen attentif des risques et des bienfaits liés au médicament doit précéder son emploi dans le traitement de l'asthme^{1,6}. Santé Canada n'a pas encore recommandé de changements à la monographie du montélukast. ■

1. FDA Drug Safety Communications: FDA requires boxed warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (*Singulair*); advises restricting use for allergic rhinitis. March 4, 2020. Accessible à : www.fda.gov/media/135840/download. Consulté le 23 avril 2020.
2. Sentinel. Neuropsychiatric events following montelukast use: a propensity score matched analysis. September 27, 2019. Accessible à : <https://bit.ly/2wFz2bs>. Consulté le 23 avril 2020.
3. MM Ali et coll. Exploring the possible association between montelukast and neuropsychiatric events among children with asthma: a matched nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24:435.
4. GT Schumock et coll. Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:368.
5. SD Glockler-Lauf et coll. Montelukast and neuropsychiatric events in children with asthma: a nested case-control study. *J Pediatr* 2019; 209:176.
6. Médicaments pour traiter les allergies. *Lettre Médicale* 2017; 41:23.

▶ Céfidérocol (*Fetroja*) – Une nouvelle céphalosporine i.v. contre les infections urinaires compliquées

La FDA a homologué le céfidérocol (*Fetroja* – Shionogi; non homologué au Canada) une nouvelle céphalosporine i.v. dans le traitement des infections urinaires compliquées causées par des bactéries Gram négatif sensibles chez les adultes pour lesquels il n'existe que peu ou pas d'autres options thérapeutiques.

TRAITEMENT STANDARD – Les infections urinaires compliquées surviennent généralement chez les patients porteurs d'une sonde urinaire à demeure ou qui présentent des anomalies anatomiques ou fonctionnelles des voies urinaires et elles sont fréquemment causées par des bactéries Gram négatif résistantes aux antibiotiques. Chez les patients hospitalisés, un traitement parentéral empirique par une céphalosporine de troisième génération telle que la ceftriaxone, la céphalosporine de quatrième génération céfépime, une fluoroquinolone, l'association pipéracilline/tazobactam ou un carbapénème est généralement recommandé.

La résistance bactérienne aux céphalosporines et aux carbapénèmes due à la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et de carbapénémases s'accroît dans le monde, surtout parmi les entérobactériacées et les espèces non fermentantes, ce qui limite les options thérapeutiques. Les produits qui associent une céphalosporine ou un

Résumé : Céfiderocol (Fetroja)

- ▶ Nouvelle céphalosporine i.v. homologuée par la FDA dans le traitement des infections urinaires compliquées causées par des bactéries Gram négatif sensibles chez les adultes pour lesquels il n'existe que peu ou pas d'autres options thérapeutiques.
- ▶ Se lie au fer extracellulaire et utilise le système de transport du fer de la bactérie pour pénétrer dans la membrane extérieure des bactéries Gram négatif.
- ▶ Actif contre les entérobactériacées résistantes aux médicaments et certains bacilles Gram négatif non fermentants, y compris ceux qui produisent des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et des carbapénémases.
- ▶ Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de patients aux prises avec une infection urinaire compliquée causée par des pathogènes Gram négatif sensibles aux carbapénèmes, le taux de réponse clinique était similaire sous le céfiderocol et l'imipénem/cilastatine.
- ▶ Dans une étude menée en mode ouvert auprès de patients aux prises avec une infection causée par diverses bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes, la mortalité toutes causes était plus élevée sous le céfiderocol que sous d'autres antibiotiques.
- ▶ Non homologué au Canada.

carbapénème à un inhibiteur des bêta-lactamases, tels que les associations ceftazidime/avibactam (Avycaz; non homologué au Canada)¹, ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa)² et méropénem/vaborbactame (Vabomere; non homologué au Canada)³ sont efficaces contre certains pathogènes Gram négatif multirésistants.

MODE D'ACTION – Le céfiderocol est structurellement semblable au céfépime et à la ceftazidime, mais il contient un groupe catéchol qui lui permet d'agir comme un sidérophore. Les sidérophores sont des molécules de chélation du fer qui sont sécrétées par les espèces bactériennes et qui facilitent le transport du fer dans les cellules bactériennes. Le céfiderocol se lie au fer ferrique extracellulaire libre et utilise le système bactérien de transport du fer pour pénétrer dans la membrane cellulaire extérieure des bactéries Gram négatif. Tout comme les autres bêta-lactamines, le médicament se fixe aux protéines liant la pénicilline dans l'espace périplasmique de la cellule bactérienne inhibant ainsi la synthèse de la paroi cellulaire, mais le céfiderocol est plus stable contre les bêta-lactamases^{4,5}.

SPECTRE D'ACTIVITÉ – Le céfiderocol est exempt de toute activité cliniquement pertinente contre la plupart des pathogènes Gram positif et anaérobies. Il est actif *in vitro* contre divers bacilles Gram négatif multirésistants producteurs de BLSE et de carbapénémases, y compris les entérobactériacées

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Céphalosporine
Voie d'administration	Intraveineuse
Présentation	Flacons à usage unique de 1 g contenant de la poudre pour reconstitution
Posologie	ClCr > 120 mL/min : 2 g toutes les 6 heures ClCr 60-119 mL/min : 2 g toutes les 8 heures ClCr 30-59 mL/min : 1,5 g toutes les 8 heures ClCr 15-29 mL/min : 1 g toutes les 8 heures NT (ClCr < 15 mL/min) avec ou sans HD : 0,75 g toutes les 12 heures
Métabolisme	Minimal (< 10 %)
Élimination	Urine (98,6 %, dont 90,6 % sous forme inchangée); selles (2,8 %)
Demi-vie	2-3 heures
ClCr : clairance de la créatinine; HD : hémodialyse; NT : néphropathie terminale	

résistantes aux carbapénèmes et les germes non fermentants tels qu'*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia*⁵.

ÉTUDES CLINIQUES – Pathogènes sensibles aux carbapénèmes – L'homologation du céfiderocol par la FDA reposait sur les résultats d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et de non-infériorité ayant comparé l'administration i.v. de 2 g de céfiderocol toutes les 8 heures à l'administration i.v. de 1 g d'imipénem/cilastatine toutes les 8 heures auprès de 448 adultes hospitalisés pour une infection urinaire compliquée, y compris la pyélonéphrite, causée par des bactéries Gram négatif⁶. Les patients dont les pathogènes étaient résistants aux carbapénèmes étaient exclus de l'étude.

Au total, 73 % des patients sous le céfiderocol contre 55 % des patients sous l'association imipénem/cilastatine ont atteint le paramètre d'évaluation principal composé de la réponse clinique et de l'éradication microbiologique à la visite du test de guérison après la fin du traitement. Le céfiderocol a répondu aux critères de non-infériorité; une analyse *a posteriori* a montré qu'il était supérieur à l'imipénem/cilastatine, principalement en raison d'un taux d'éradication microbiologique plus élevé dans le groupe céfiderocol (voir le Tableau 2). La plupart des patients pour lesquels un échec microbiologique a été observé n'ont pas nécessité une autre antibiothérapie i.v.

Tableau 2. Résultats des études cliniques portant sur le céfiderocol¹

Paramètres d'évaluation	Céfiderocol (n = 252)	Imipénem/cilastatine (n = 119)
Réponse composée ²	73 %*	55 %
Réponse clinique ³	90 %	87 %
Éradication microbiologique ⁴	73 %	56 %

*différence statistiquement significative c. imipénem/cilastatine; TG : test de guérison

1. S Portsmouth et coll. Lancet Infect Dis 2018; 18:1319.

2. Inclut la réponse clinique et l'éradication microbiologique au TG (paramètre d'évaluation principal).

3. Disparition ou atténuation des symptômes d'infection urinaire compliquée, sans nouveaux symptômes au TG.

4. Réduction du nombre d'uropathogènes Gram négatif pour passer de $\geq 10^5$ unités formatrices de colonies (UFC)/mL à l'inclusion à $\leq 10^4$ UFC/mL au TG.

Dans une étude de non-infériorité, à répartition aléatoire et à double insu (APEKS-NP; non publiée, mais disponible sous forme de résumé) ayant comparé le céfiderocol au méropénem auprès de 298 patients souffrant de pneumonie nosocomiale principalement causée par des bactéries Gram négatif sensibles aux carbapénèmes (20 % n'y étaient pas sensibles), le taux de mortalité toutes causes aux jours 14 et 28 était comparable sous le céfiderocol et le méropénem (12,4 et 21,0 % c. 11,6 et 20,5 %); le taux de guérison clinique était également comparable (64,8 c. 66,7 %)⁷.

Pathogènes résistants aux carbapénèmes – Dans une étude à répartition aléatoire et en mode ouvert (CREDIBLE-CR; non publiée, mais résumée dans le document d'information de la FDA), le céfiderocol a été comparé au meilleur traitement disponible (la majorité des patients ont reçu un traitement d'association à base de colistine) chez 150 patients gravement malades présentant diverses infections à bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes. Le taux global de guérison clinique était d'environ 50 % dans chaque groupe. Le taux de mortalité toutes causes dans la population totale était plus élevé chez les patients sous le céfiderocol que chez les patients sous le meilleur traitement disponible (19 c. 12 % au jour 14, 25 c. 18 % au jour 28 et 34 c. 20 % jusqu'au jour 49); ces

Tableau 3. Quelques antibiotiques parentéraux contre les infections urinaires compliquées

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁶
Carbapénèmes				
Ertapénème – générique <i>Invanz</i> (Merck)	flacons de 1 g	1 g 1 f.p.j.	785,30 \$ 900,60	365,90 \$ 422,90
Impipénème/cilastatine – générique <i>Primaxin</i> (Merck)	flacons de 250, 500 mg ⁷ flacons de 500 mg	500 mg-1 g q6-8 h	333,10 685,70	460,70 822,20
Méropénème ⁸ – générique <i>Merrem</i> (Pfizer) ³	flacons de 500 mg, 1 g; sacs de 500 mg, 1 g/50 mL ⁹ flacons de 500 mg, 1 g	1-2 g q8 h	237,80 304,50	286,40 N.H.C.
Méropénème/vaborbactame – <i>Vabomere</i> (Melinta)	flacons de 2 g ⁴	4 g q8 h	7484,40	N.H.C.
Céphalosporines				
Céfépime – générique <i>Maxipime</i> (Pfizer)	flacons de 1, 2 g; sacs de 1, 2 g/50 mL, 2 g/100 mL ¹⁰ flacons de 500 mg, 1, 2 g; flacons ADD-Vantage de 1, 2 g	1-2 g q12 h	85,30 72,20	236,30 N.H.C.
Céfiderocol – <i>Fetroja</i> (Shionogi)	flacons de 1 g	2 g q8 h	7699,90	N.H.C.
Céfotaxime – générique	flacons de 500 mg, 1, 2 g ¹⁰	1-2 g q6-8 h	70,40	150,60
Ceftazidime – générique <i>Tazicef</i> (Pfizer)	flacons de 1, 2, 6 g; sacs de 2 g/50 mL ¹¹ flacons de 1, 2, 6 g; flacons ADD-Vantage de 1, 2 g	1-2 g q8 h	36,40 41,00	203,80 N.H.C.
Ceftazidime/avibactame – <i>Avycaz</i> (Allergan)	flacons de 2 g/500 mg	2,5 g q8 h	7535,00	N.H.C.
Ceftolozane/tazobactame – <i>Zerbaxa</i> (Merck)	flacons de 1 g/500 mg	1,5 g q8 h	2629,60	3211,40
Ceftriaxone – générique	flacons de 250, 500 mg, 1, 2, 10 g; flacons ADD-Vantage de 1, 2 g; sacs de 1, 2 g/50 mL ¹²	1-2 g q24 h	19,00	87,50
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine – générique	flacons de 200 mg/20 mL, 400 mg/40 mL; sacs de 200 mg/100 mL, 400 mg/200 mL ¹³	400 mg q12 h	65,10	421,00
Lévofloxacine – générique	flacons de 500 mg/20 mL, 750 mg/30 mL; sacs de 250 mg/50 mL, 500 mg/100 mL, 150 mg/150 mL ¹⁴	750 mg 1 f.p.j.	97,10	201,50
Pénicilline				
Pipéracilline/tazobactame – générique <i>Zosyn</i> (Pfizer) ³	flacons, flacons ADD-Vantage de 2,25, 3,375, 4,5 g ^{5,15} flacons de 2,25, 3,375, 4,5 g; sacs de 2,25, 3,375/50 mL, 4,5 g/100 mL ⁵	3,375 g q6 h	282,20 288,40	425,60 N.H.C.
Autres				
Aztréonam – générique <i>Azactam</i> (BMS)	flacons de 1, 2 g	1-2 g q6-8 h	573,50 609,00	N.H.C. N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

1. La dose peut varier selon le pathogène en cause et les caractéristiques du patient, comme la fonction rénale et la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire d'administrer des doses plus ou moins fortes que les doses indiquées.

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 7 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 avril 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement des infections urinaires compliquées.

4. Un flacon de 2 g contient 1 g de méropénème et 1 g de vaborbactame.

5. Un flacon de 2,25 g contient 2 g de pipéracilline/0,25 g de tazobactame; un flacon de 3,375 contient 3 g/375 mg; un flacon de 4,5 g contient 4 g/500 mg.

6. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 7 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, avril 2020).

7. Commercialisé au Canada en flacons de 500 mg.

8. Homologué au Canada pour le traitement des infections urinaires compliquées.

9. Commercialisé au Canada en flacons de 500 mg et de 1 g.

10. Commercialisé au Canada en flacons de 1 et 2 g.

11. Commercialisé au Canada en flacons de 1, 2 et 6 g.

12. Commercialisé au Canada en flacons de 250 mg, 1, 2 et 10 g.

13. Commercialisé au Canada en sacs de 200/100 mL et 400/200 mL.

14. Commercialisé au Canada en sacs de 250 mg/50 mL, 500 mg/100 mL et 750 mg/150 mL.

15. Commercialisé au Canada en flacons de 2,25, 3,75 et 4,5 g.

différences n'étaient pas statistiquement significatives. Selon le document d'information de la FDA, la plupart des décès étaient liés à l'infection; ces décès sont survenus plus fréquemment chez les patients sous le céfidérocol (21 c. 6 %). Le risque de décès était supérieur chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale, de bactériémie ou de septicémie (le céfidérocol n'est pas homologué par la FDA dans ces indications), et chez les patients atteints d'une infection à *A. baumannii*, *S. maltophilia* ou *P. aeruginosa*⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude ayant comparé le céfidérocol à l'imipénème/cilastatine, les effets indésirables les plus fréquents de céfidérocol, observés chez 2 à 4 % des patients, étaient liés à l'appareil gastro-intestinal, soit nausées, vomissements, diarrhées et constipation. Éruptions cutanées, toux, hausse du taux d'enzymes hépatiques, réactions au point de perfusion, candidose, céphalées et hypokaliémie ont également été signalées.

Comme c'est le cas pour les autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, des diarrhées associées à *Clostridioides difficile* et des réactions d'hypersensibilité graves peuvent se produire sous le céfidérocol. Des crises d'épilepsie ont été signalées à l'emploi de céphalosporines, y compris le céfidérocol.

TESTS DE LABORATOIRE – De faux positifs aux tests par bandelette réactive (protéines urinaires, cétones ou sang occulte) sont observés chez les patients sous le céfidérocol. D'autres méthodes doivent être utilisées pour confirmer les résultats positifs aux tests par bandelettes. La sensibilité au céfidérocol doit être testée sur des médiums pauvres en fer.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du céfidérocol chez les femmes enceintes. Les données issues d'études de cohortes et de rapports de cas n'ont pas permis d'établir un lien entre l'emploi de céphalosporines pendant la grossesse et les issues défavorables pour la mère ou le fœtus. Aucune malformation fœtale médicamenteuse n'a été observée chez les animales auxquelles le céfidérocol a été injecté au cours de l'organogenèse à des doses correspondant à une exposition moyenne 1,4 à 2 fois supérieure à celle obtenue à la dose quotidienne maximale recommandée du médicament.

Le céfidérocol a été détecté dans le lait de rates qui allaitent et est probablement présent dans le lait maternel. Il n'existe pas de données relatives aux effets du céfidérocol sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée de céfidérocol est de 2 g toutes les 8 heures, administrée en perfusion i.v. sur 3 heures chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) estimée se situe entre 60 et 119 mL/min. Les ajustements posologiques nécessaires chez les patients dont la ClCr est < 60 mL/min ou ≥ 120 mL/min apparaissent au Tableau 1. La durée recommandée du traitement est de 7 à 14 jours.

CONCLUSION – Le céfidérocol (*Fetroja*; non homologué au Canada) est une nouvelle céphalosporine i.v. qui agit à titre de sidérophore. Dans une étude clinique réalisée auprès de patients souffrant d'une infection urinaire compliquée (seule indication homologuée par la FDA) causée par des bactéries Gram négatif sensibles aux carbapénèmes, le taux de réponse clinique était comparable sous le céfidérocol et l'imipénem/cilastatine. Le céfidérocol est actif *in vitro* contre les bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes et multirésistantes, y compris celles qui produisent des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et des carbapénémases, mais dans une étude non publiée menée en mode ouvert auprès de patients atteints de diverses infections causées par des bactéries Gram négatif résistantes aux carbapénèmes, le taux de mortalité toutes causes chez les patients sous le céfidérocol était plus élevé à toutes les évaluations comparativement au taux de mortalité observé chez les patients ayant reçu d'autres antibiotiques (principalement un traitement d'association à base de colistine). Le céfidérocol est réservé au traitement des infections urinaires compliquées chez les patients pour lesquels il n'existe que peu ou pas d'autres options thérapeutiques. ■

1. Ceftazidime/avibactam (Avycaz) – un nouvel antibiotique intraveineux. Lettre Médicale 2015; 39:37.
2. Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa) – un nouvel antibiotique intraveineux. Lettre Médicale 2015; 38:139.
3. Méropénem/vaborbactame (Vabomere) contre les infections urinaires compliquées. Lettre Médicale 2018; 42:55.
4. JJ Choi et MW McCarthy. Cefiderocol : a novel siderophore cephalosporin. Expert Opin Investig Drugs 2018; 27:193.
5. GG Zhanel. et coll. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs 2019; 79:271.
6. S Portsmouth et coll. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018; 18:1319.
7. RG Wunderink et coll. LB4. Efficacy and safety of cefiderocol c. high-dose meropenem in patients with nosocomial pneumonia – results of a phase 3, randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority study. Open Forum Infect Dis 2019; 6(suppl 2):S994. Accessible à : <https://bit.ly/2VrgMea>. Consulté le 23 avril 2020.
8. FDA. FDA briefing document. Cefiderocol injection. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC). October 16, 2019. Accessible à : <https://bit.ly/3cjPFD>. Consulté le 23 avril 2020.

► Mousse de minocycline (*Amzeeq*) dans le traitement de l'acné

La FDA a homologué une mousse de minocycline à 4 % (*Amzeeq* – Foamix; non homologuée au Canada) en aérosol pour le traitement topique des lésions inflammatoires d'acné non nodulaire modérée à sévère chez les patients de ≥ 9 ans. Il s'agit de la première présentation topique de tétracycline à recevoir l'homologation dans le traitement de l'acné. La minocycline par voie orale (*Minocin*, *Solodyn* et génériques; génériques seulement au Canada) est couramment utilisée pour le traitement de l'acné modérée à sévère.

TRAITEMENT STANDARD – Le traitement initial des lésions d'acné inflammatoire comprend généralement le peroxyde de benzoyle et/ou un rétinoïde topique, accompagné ou non d'un antibiotique topique tel que l'érythromycine ou la clindamycine. Pour l'acné inflammatoire modérée à sévère réfractaire au traitement d'association topique, il est recommandé d'ajouter une tétracycline orale en raison de son activité à la fois antibactérienne et anti-inflammatoire^{1,2}. La monothérapie par un antibiotique topique ou oral n'est pas recommandée, car une résistance bactérienne pourrait en résulter.

Les tétracyclines orales causent des effets indésirables gastro-intestinaux, la candidose vaginale, la photosensibilité,

Résumé : Mousse de minocycline (*Amzeeq*)

- Première présentation topique de minocycline.
- Homologuée par la FDA pour le traitement unquotidien des lésions inflammatoires d'acné non nodulaire modérée à sévère chez les patients de ≥ 9 ans.
- Dans 3 études cliniques, elle a davantage réduit le nombre de lésions inflammatoires que son véhicule seul (43-56 % c. 34-43 %).
- Elle n'a pas été directement comparée à d'autres antibiotiques topiques ni à des antibiotiques oraux.
- L'exposition générale est minimale. Les effets indésirables cutanés du médicament étaient légers et semblables à ceux observés sous le véhicule seul.
- Non homologuée au Canada.

l'hypertension intracrânienne et l'hyperpigmentation. Des effets sur le SNC tels qu'étourdissements et vertiges ont été rapportés sous la minocycline orale³.

LA NOUVELLE PRÉSENTATION – Chaque gramme d'Amzeeq contient 40 mg de minocycline micronisée dans un véhicule de mousse lipophile. Le médicament est présenté en bombes aérosol pressurisées en aluminium de 30 grammes contenant 3 gaz propulseurs inflammables (butane, isobutane et propane).

Dans une étude pharmacocinétique transversale menée auprès de 30 adultes atteints d'acné modérée à sévère, l'exposition générale était 730 à 765 fois plus faible à l'application de 4 g de mousse de minocycline à 4 % une fois par jour pendant 21 jours qu'à une dose orale unique (~1 mg/kg) de minocycline à libération prolongée. Aucune accumulation générale de minocycline n'a été observée pendant les 21 jours d'application topique⁴.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer la mousse de minocycline à 4 %, la FDA s'est appuyée sur les résultats de 3 études avec répartition aléatoire et à double insu de 12 semaines, totalisant 2418 patients de ≥ 9 ans atteints d'acné faciale modérée à sévère (20 à 50 lésions inflammatoires, 25 à 100 lésions non inflammatoires, ≤ 2 nodules et un score de 3 ou 4 à l'échelle IGA [Investigator's Global Assessment] de 0 à 5).

Tableau 2. Résultats des études cliniques à 12 semaines

Étude	Taux de réussite ¹	Lésions inflammatoires ²
Étude 1³		
Minocycline (n = 307)	8,1 %	-14,1 (-44 %)*
Véhicule (n = 159)	4,8 %	-11,2 (-34 %)
Étude 2³		
Minocycline (n = 312)	14,7 %*	-13,5 (-43 %)*
Véhicule (n = 152)	7,9 %	-10,7 (-34 %)
Étude 3⁴		
Minocycline (n = 738)	30,8 %*	-16,9 (-56 %)*
Véhicule (n = 750)	19,6 %	-13,4 (-43 %)

- *p < 0,05 c. véhicule
- Définie comme une baisse de ≥ 2 points par rapport au départ et un score de 0 (guéri) ou 1 (presque guéri) à l'échelle IGA (Investigator's Global Assessment) de 0 à 5 (le score initial était de 3 ou 4). Un coparamètre d'évaluation principal des 3 études.
 - Réduction moyenne en valeur absolue du nombre de lésions inflammatoires par rapport au départ (le nombre initial moyen était de 31-32). Un coparamètre d'évaluation principal des 3 études.
 - LS Gold et coll. J Am Acad Dermatol 2019; 80:168.
 - TJ Raoof et coll. J Am Acad Dermatol 2020; 82:832.

Appliquée une fois par jour, la mousse de minocycline a davantage réduit la sévérité de l'acné faciale et le nombre de lésions inflammatoires que son véhicule seul (voir le Tableau 2). Le médicament actif a également réduit le nombre de lésions non inflammatoires^{5,6}.

Tableau 2. Quelques antibiotiques pour traiter l'acné

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁹
Topique				
Clindamycine/péroxyde de benzoyl –				
Acanya (Bausch Health)	gel à 1,2 %/2,5 %	Appliquer 1 f.p.j.	527,50 \$/50 g	N.H.C.
Onexton (Bausch Health)	gel à 1,2 %/3,75 %	Appliquer 1 f.p.j.	592,70/50 g	N.H.C.
générique	gel à 1 %/5 %	Appliquer 2 f.p.j.	150,00/50 g	30,90 \$/45 g
Benzaclin (Bausch Health)			437,40/50 g	58,20/45 g
générique	gel à 1,2 %/5 %	Appliquer 1 f.p.j. le soir	65,10/45 g	N.H.C.
Érythromycine/péroxyde de benzoyl –				
Clindoxy ADV (Stiefel)	gel à 1 %/3 %	Appliquer 1 f.p.j.	N.D.	37,00/45 g
générique	gel à 3 %/5 %	Appliquer 2 f.p.j.	62,50/46,6 g	N.H.C.
Benzamycin (Bausch Health)			62,50/46,6 g	62,90/46,6 g
Clindoxy (Stiefel)	gel à 1 %/5 %	Appliquer 1 f.p.j.	N.D.	45,20/45 g
Minocycline – Amzeeq (Foamix)	mousse à 4 %	Appliquer 1 f.p.j.	485,00/30 g	N.H.C.
Orale				
Doxycycline – générique				
libération retardée – générique	caps., co. à 20, 50, 100 mg ¹⁰	50-100 mg 2 f.p.j. ^{3,4,11}	48,60	17,90
Doryx (Mayne)	co. à 75, 100, 150 mg	150 mg 1 f.p.j. ^{3,5}	222,00	N.H.C.
Doryx MPC	co. à 50, 200 mg		1066,50	N.H.C.
	co. à 120 mg	120 mg 1 f.p.j. ^{3,5}	375,00	N.H.C.
Minocycline – générique				
Minocin (Bausch Health)	caps., co. à 50, 75, 100 mg ¹²	50-100 mg 2 f.p.j. ^{3,13}	16,00	13,50
libération prolongée – générique	caps. à 50 mg		300,00	N.H.C.
Solodyn (Bausch Health)	co. à 45, 55, 65, 80, 90, 105, 135 mg	1 mg/kg 1 f.p.j. ³	181,30 ⁶	N.H.C.
	co. à 55, 65, 80, 105, 115 mg		62,50 ^{6,7}	N.H.C.
Sarécycline – Seysara (Almirall)	co. à 60, 100, 150 mg	60, 100, ou 150 mg 1 f.p.j. ^{3,8}	911,60 ⁷	N.H.C.

- N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour
- Pour les patients de ≥ 9 ans (doxycycline, minocycline aux É.-U., sarécycline [non homologuée au Canada]) ou de ≥ 12 ans (clindamycine, érythromycine; minocycline au Canada).
 - Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un tube ou un flacon du format indiqué (topique) ou pour un traitement de 30 jours à la dose habituelle la plus faible (orale); ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 avril 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
 - Il est recommandé de prendre une quantité suffisante d'eau pour réduire le risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage.
 - Les doses sous-antimicrobiennes de doxycycline (40 mg/jour) se sont également montrées efficaces dans les cas d'acné inflammatoire modérée (A Moore et coll. J Drugs Dermatol 2015; 14:581).
 - Chez les patients de < 45 kg, la dose d'entretien recommandée est de 2,2 mg/kg toutes les 12 h pour les génériques et Doryx et de 2,6 mg/kg une fois par jour ou fractionnée 2 fois par jour pour Doryx MPC.
 - Prix pour un traitement de 30 jours à raison de 65 mg une fois par jour.
 - Le prix est le même pour toutes les concentrations.
 - La dose est fonction du poids (33-54 kg : 60 mg; 55-84 kg : 100 mg; 85-136 kg : 150 mg).
 - Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un tube ou un flacon du format indiqué (topique) ou pour un traitement de 30 jours à la dose habituelle la plus faible (orale) en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, avril 2020).
 - Au Canada, la doxycycline est commercialisée en capsules et comprimés à 100 mg. La doxycycline est également commercialisée en capsule à libération modifiée à 40 mg appelée *Aprillon* (Galderma), indiquée dans le traitement de la rosacée et en capsule à 20 mg appelée *Periostat* (Pendopharm), indiquée dans le traitement de la périodontite.
 - Au Canada, la dose de doxycycline est de 100 mg une fois par jour.
 - Commercialisé au Canada en capsules à 50 et 100 mg.
 - La dose habituelle de minocycline est de 50 mg 4 f.p.j. ou 100 g 2 f.p.j. au Canada.

La mousse de minocycline à 4 % n'a pas été comparée à d'autres antibiotiques topiques ni à des antibiotiques oraux dans le traitement de l'acné.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans le cadre des études cliniques de 12 semaines, la mousse de minocycline a été en général bien tolérée. L'effet indésirable le plus fréquent était les céphalées (3 c. 2 % sous le véhicule seul). Les effets indésirables au point d'application, tel qu'érythème, sécheresse et desquamation, ainsi que démangeaisons étaient pour la plupart légers et semblables pour la mousse de minocycline et son véhicule seul. Dans une phase de prolongation prolongée de 2 des études de 12 semaines, 657 patients déjà sous la mousse de minocycline ou son véhicule ont reçu en mode ouvert le médicament actif pendant 40 semaines supplémentaires; aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé et aucune diminution de la tolérance cutanée n'a été observée⁷.

Dans 4 études avec répartition aléatoire et contrôlées par véhicule sur l'innocuité dermique chez des volontaires en bonne santé, la mousse de minocycline utilisée pendant jusqu'à 3 semaines n'a pas été associée à la phototoxicité, à la photoallergie, à la sensibilisation ni à l'irritation cutanée⁸. Néanmoins, la notice d'emballage indique que les patients doivent réduire au minimum, voire éviter de s'exposer aux rayons naturels ou artificiels du soleil pendant qu'ils utilisent la mousse.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Pendant la grossesse, les tétracyclines orales peuvent entraîner la décoloration permanente des dents et l'inhibition de la croissance osseuse. On ne dispose d'aucune donnée relative à l'emploi de la mousse de minocycline chez les femmes enceintes; la notice d'emballage indique qu'en raison d'une faible exposition générale, l'utilisation pendant la grossesse ne devrait pas significativement exposer le fœtus au médicament. La minocycline est détectée dans le lait maternel après administration orale. On ignore si elle est présente dans le lait maternel après administration topique; l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la mousse de minocycline.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Amzeeq* doit être appliqué une fois par jour à peu près à la même heure, au moins 1 heure avant de se coucher. Une petite quantité (de la taille d'une cerise) doit être déposée sur le bout des doigts puis étalée sur la zone touchée; cela peut être répété au besoin pour toutes les zones touchées du visage, du cou, des épaules, des bras, du dos et de la poitrine. Les patients ne doivent pas prendre un bain ni une douche, et ne doivent pas se baigner pendant au moins une heure après l'application de la mousse.

CONCLUSION – Dans trois études cliniques de 12 semaines, la mousse topique de minocycline à 4 % (*Amzeeq*; non homologuée au Canada) s'est avérée être légèrement plus efficace que son véhicule seul pour réduire le nombre de lésions inflammatoires d'acné non nodulaire modérée à sévère. Elle semble être bien tolérée, avec une faible incidence d'effets indésirables localisés. Elle n'a pas été directement comparée à d'autres antibiotiques topiques ou par voie orale. ■

1. Sarécycline (Seysara) – Une autre tétracycline par voie orale contre l'acné. *Lettre Médicale* 2019; 42:203.
2. AL Zaenglein et coll. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:945.
3. Médicaments pour traiter l'acné. *Lettre Médicale* 2016; 39:145.
4. TM Jones et coll. Pharmacokinetic comparison of once-daily topical minocycline foam 4% vs oral minocycline for moderate-to-severe acne. *J Drugs Dermatol* 2017; 16:1022.
5. LS Gold et coll. A novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: results of 2 randomized, double-blind, phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:168.
6. T.J Raouf et coll. Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82:832.
7. LS Gold et coll. Open-label extension study evaluating long-term safety and efficacy of FMX101 4% minocycline foam for moderate-to-severe acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019; 12:16.
8. J Dosik et coll. Topical minocycline foam 4%: results of four phase 1 studies evaluating the potential for phototoxicity, photoallergy, sensitization, and cumulative irritation. *J Immunotoxicol* 2019; 16:133.

► Rimégépan (*Nurtec ODT*) dans le traitement ponctuel de la migraine

La FDA a homologué un comprimé à dissolution orale de rimégépan (*Nurtec ODT* – Biohaven; non homologué au Canada); il s'agit d'une petite molécule antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) (« gépan ») pour le traitement ponctuel de la migraine avec ou sans aura chez les adultes. Le rimégépan est le deuxième gépan par voie orale à être commercialisé aux États-Unis (aucun gépan par voie orale n'est commercialisé au Canada); il a été précédé de l'ubrogépan (*Ubrelvy*; non homologué au Canada), qui est homologué dans la même indication¹. Quatre antagonistes du CGRP à administration parentérale, soit l'érenumab (*Aimovig*), le frémanézumab (*Ajovy*), le galcanézumab (*Emgality*) et l'eptinézumab (*Vyepti*; non homologué au Canada) sont homologués en prévention de la migraine^{2,3}.

TRAITEMENT STANDARD – Un analgésique non opioïde oral tel qu'un AINS est souvent suffisant pour traiter les céphalées migraineuses légères ou modérées sans nausées ni vomissements. Un agoniste oral des récepteurs 5-HT_{1B/1D} (sérotonine) (« triptan ») tel que le sumatriptan (*Imitrex* et génériques [et autres aux É.-U.]) est le médicament de choix pour traiter les céphalées migraineuses modérées ou intenses^{4,5}. Quelque 30 % des patients ne répondent pas à un triptan par voie orale; les patients qui ne répondent pas à un triptan répondent parfois à un autre. Angine, infarctus du myocarde, arythmies cardiaques et accident vasculaire cérébral se produisent rarement sous les triptans; ces derniers sont contre-indiqués chez les patients atteints de maladie vasculaire.

Dans le cadre des études cliniques, l'ubrogépan et le lasmiditan (*Reyvow*; non homologué au Canada), un agoniste du récepteur 5-HT_{1F} par voie orale, ont supprimé les migraines en 2 heures chez environ 20 à 30 % des patients, respectivement. Aucune étude avec répartition aléatoire et contrôlée n'a directement comparé le rimégépan, l'ubrogépan ou le lasmiditan à un triptan dans le traitement de la migraine. Contrairement aux

Résumé : Rimégépart (Nurtec ODT)

- ▶ Deuxième petite molécule antagoniste du récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) (« gépart ») à recevoir l'homologation de la FDA dans le traitement ponctuel de la migraine; l'ubrogépart l'a précédé.
- ▶ La céphalée était disparue 2 heures après l'administration de la dose chez 20 à 21 % des patients, comparativement à 11 à 12 % sous le placebo.
- ▶ Les nausées étaient l'effet indésirable le plus fréquent durant les études cliniques.
- ▶ Ne doit pas être pris avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A, ni des inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP.
- ▶ Au contraire des triptans, les antagonistes des récepteurs du CGRP sont administrés aux patients atteints de maladie vasculaire.
- ▶ L'efficacité du rimégépart et celle de l'ubrogépart semblent être comparables.
- ▶ Non homologué au Canada.

triptans, aucun de ces médicaments n'est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie vasculaire.

MODE D'ACTION – Le rimégépart se lie sélectivement aux récepteurs CGRP pour les bloquer. Le CGRP est un puissant vasodilatateur et neurotransmetteur nociceptif. Il est particulièrement courant dans les ganglions des nerfs trigéminal et spinal, mais il est aussi répandu 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 les patients qui présentaient des antécédents de migraines⁶.

ÉTUDES CLINIQUES – L'efficacité du rimégépart a été évaluée dans le cadre de deux études à double insu totalisant 2652 patients qui présentaient des antécédents de migraine avec ou sans aura depuis ≥ 1 an et 2 à 8 migraines modérées ou intenses par mois. Les patients ont été répartis aléatoirement à une dose unique de 75 mg de rimégépart ou à un placebo après le début d'une migraine modérée ou intense. Deux heures après l'administration de la dose, la céphalée et le symptôme de migraine le plus gênant, les principaux coparamètres d'évaluation, étaient disparus chez significativement plus de patients sous le rimégépart que de patients sous le placebo (voir le Tableau 2). Ces effets se sont maintenus pendant environ 48 heures^{7,8}.

Dans une étude de détermination de la dose, 855 patients ont été répartis aléatoirement à une dose unique de rimégépart (à doses variables), à 100 mg de sumatriptan ou à un placebo après le début d'une migraine modérée ou intense. L'étude n'était pas conçue pour comparer directement le rimégépart

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste des récepteurs du CGRP
Voie d'administration	Orale
Présentation	Comprimés à dissolution orale à 75 mg
T _{max}	1,5 heure
Métabolisme	Principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP2C9
Élimination	Selles (78 %); urine (24 %)
Demi-vie	~11 heures

Tableau 2. Résultats de quelques études cliniques portant sur le rimégépart

	Absence de douleur ¹	Absence du symptôme le plus gênant ²
R Croop et coll. (N = 1466)³		
Rimégépart à 75 mg	21,2 %*	35,1 %*
Placebo	10,9 %	26,8 %
RB Lipton et coll. (N = 1186)⁴		
Rimégépart à 75 mg	19,6 %*	37,6 %*
Placebo	12,0 %	25,2 %

*statistiquement significatif c. placebo

1. Un paramètre d'évaluation principal. Absence de céphalée 2 heures après la dose.

2. Un paramètre d'évaluation principal. Absence du symptôme le plus gênant rapportée par le patient 2 heures après la dose.

3. Lancet 2019; 394:737.

4. N Engl J Med 2019; 381:142.

ou sumatriptan, mais 31 % des patients sous la dose de 75 mg de rimégépart et 35 % des patients sous le sumatriptan ne ressentait plus aucune douleur 2 heures après la dose, comparativement à 15 % des patients sous le placebo⁹.

Des données limitées laissent penser que le rimégépart serait efficace pour le traitement ponctuel de la migraine chez les patients sous un antagoniste du CGRP en prévention des migraines^{10,11}.

EFFETS INDÉSIRABLES – Le rimégépart a été généralement bien toléré durant les études cliniques; les nausées étaient l'effet indésirable le plus fréquent (~2 %). Contrairement aux triptans, le rimégépart n'a pas d'effet vasoconstricteur; il n'est donc pas contre-indiqué chez les patients atteints de maladie vasculaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le rimégépart est métabolisé principalement par le CYP3A4 et il est un substrat des transporteurs d'efflux glycoprotéine P (P-gp) et protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'emploi concomitant de rimégépart et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A, ou d'inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP doit être évité¹².

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Le rimégépart n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. L'exposition de rates gravides à des doses supérieures à celles utilisées en clinique a été associée à une diminution du poids fœtal. Il n'existe aucune donnée relative à la présence de rimégépart dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée de rimégépart est de 75 mg. Le comprimé à dissolution orale doit être placé sur ou sous la langue pour qu'il se dissolve dans la salive. Il ne faut pas prendre plus de 75 mg en 24 heures. Les patients également sous un inhibiteur modéré du CYP3A4 ne doivent pas prendre plus d'une dose de rimégépart en 48 heures¹². Le rimégépart ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) ou d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min). L'innocuité du traitement de > 15 crises migraineuses en 30 jours par le rimégépart n'a pas été établie.

RIMÉGÉPART C. UBROGÉPART – La demi-vie du rimégépart est plus longue que celle de l'ubrogépart (~11 heures c. 5 à 7 heures). Aucune étude n'a directement comparé le

Tableau 3. Gépants dans le traitement ponctuel de la migraine⁵

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle ¹	Coût aux É.-U. ²
Rimégéant – <i>Nurtec ODT</i> (Biohaven)	co. à diss. orale à 75 mg ³	75 mg PO (max. 75 mg/jour)	106,30 \$
Ubrogéant – <i>Ubrelvy</i> (Allergan)	co. à 50, 100 mg ⁴	50 ou 100 mg PO; peut être répétée après 2 h (max. 200 mg/jour)	85,00.

- À prendre au besoin. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou dans les cas d'interactions médicamenteuses.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une dose 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: AnallySource® Monthly, 5 avril 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Conditionné dans des boîtes contenant une plaquette alvéolée de 8 comprimés à dissolution orale.
- Conditionné dans des boîtes de 6, 8, 10, 12 ou 30 sachets de doses unitaires.
- Rimégéant et ubrogéant ne sont pas homologués au Canada.

rimégéant à l'ubrogéant, mais les deux médicaments semblent commencer à soulager la douleur dans les 60 minutes^{7,8,13}.

CONCLUSION – La petite molécule antagoniste des récepteurs du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) par voie orale rimégéant (*Nurtec ODT*; non homologué au Canada) semble être légèrement plus efficace qu'un placebo pour soulager les migraines. Au contraire des triptans, il n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints de maladie vasculaire. Bien qu'aucune comparaison directe ne soit disponible, le rimégéant et l'ubrogéant (*Ubrelvy*; non homologué au Canada), l'autre antagoniste oral des récepteurs du CGRP, semblent être d'efficacité semblable dans le traitement ponctuel de la migraine. ■

- Lasmiditan (Reyvow) et ubrogéant (Ubrelvy) dans le traitement aigu de la migraine. *Lettre Médicale* 2020; 43:197.
- Erénumab (Aimovig) en prévention de la migraine. *Lettre Médicale* 2018; 42:53.
- Frémanézumab (Ajovy) et galcanézumab (Emgality) en prévention des migraines. *Lettre Médicale* 2018; 42:129.
- Médicaments contre la migraine. *Lettre Médicale* 2017; 40:153.
- American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019; 59:1.
- ME Bigal et coll. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache* 2013; 53:1230.
- R Croop et coll. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:737.
- RB Lipton et coll. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med* 2019; 381:142.
- R Marcus et coll. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Cephalgia* 2014; 34:114.
- K Mullin et coll. Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. *Neurology* 2020 Jan 13 (epub).
- GD Berman et coll. Oral rimegepant 75 mg is well-tolerated when used concomitantly with injectable anti-CGRP monoclonal antibodies: results from a multicenter, long-term, open-label safety study. Presented at the American Academy of Neurology Conference, Philadelphia, PA, April 26, 2020. Abstract 008.
- 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.
- DW Dodick et coll. Ubrogéant achieves early pain relief for acute treatment of migraine. 60th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society; San Francisco, CA, June 28-July 1, 2018. Poster P103.

COVID-19

L'information sur le traitement de la COVID-19 change rapidement. Notre article et notre tableau (en anglais) à ce sujet sont mis à jour régulièrement.

<http://medicalletter.org/TML-article-1595a>

<http://medicalletter.org/TML-article-1595e>

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 imparciales 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 special pour les groupes
d'abonnement.

Get Connected:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120

The
Medical
Letter

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.
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.
Amy Faucard, MLS, Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

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 IV cefiderocol (*Fetroja*) for treatment of complicated urinary tract infections caused by susceptible gram-negative bacteria.
2. Review the efficacy and safety of topical minocycline 4% foam (*Amzeeq*) for treatment of inflammatory lesions of non-nodular moderate to severe acne.
3. Review the efficacy and safety of rimegepant (*Nurtec ODT*) for acute treatment of migraine with or without aura.

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 1597 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #81-90 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

Cefiderocol (*Fetroja*) – A New IV Cephalosporin for Complicated UTI

1. Which of the following is a reasonable choice for empiric treatment of a hospitalized patient with a complicated urinary tract infection?
 - a. an IV first-generation cephalosporin
 - b. IV ceftriaxone
 - c. oral nitrofurantoin
 - d. all of the above
2. Cefiderocol has no clinically relevant activity against most:
 - a. gram-positive pathogens
 - b. gram-negative bacilli expressing ESBLs
 - c. gram-negative bacilli expressing carbapenemases
 - d. nonfermenters such as *Pseudomonas aeruginosa*
3. In clinical trials, cefiderocol:
 - a. was inferior to imipenem/cilastatin in patients with complicated urinary tract infections
 - b. was associated with higher mortality rates compared to meropenem in patients with nosocomial pneumonia
 - c. was associated with higher mortality rates compared to colistin-based therapy in patients with various carbapenem-resistant gram-negative infections
 - d. all of the above
4. The most common adverse effect of cefiderocol in clinical trials was:
 - a. rash
 - b. anemia
 - c. GI-related
 - d. flushing

Minocycline Foam (*Amzeeq*) for Acne

5. In clinical trials, the absolute reduction from baseline in inflammatory lesions with minocycline foam, compared to its vehicle alone, was about:
 - a. 1
 - b. 3
 - c. 6
 - d. 10

6. In a study in adults with moderate to severe acne, systemic exposure with once-daily application of 4 g of minocycline 4% foam for 21 days was:
 - a. about the same as with once-daily doses of oral minocycline for 21 days
 - b. about the same as with once-weekly doses of oral minocycline for 3 weeks
 - c. much higher than that with a single dose of oral extended-release minocycline
 - d. much lower than that with a single dose of oral extended-release minocycline
7. Use of minocycline foam during pregnancy:
 - a. is contraindicated
 - b. has been shown to be safe
 - c. should be avoided in the third trimester
 - d. is not expected to result in significant fetal exposure to the drug

Rimegepant (*Nurtec ODT*) for Acute Treatment of Migraine

8. Which of the following statements about rimegepant and ubrogepant is true?
 - a. both are available in oral formulations
 - b. both appear to be effective within 1 hour
 - c. rimegepant has a longer half-life than ubrogepant
 - d. all of the above
9. In the 2 double-blind, placebo-controlled trials of rimegepant in patients with acute migraine, about what percentage of patients treated with the active drug were free from headache pain 2 hours post-dose?
 - a. 20%
 - b. 40%
 - c. 60%
 - d. 80%
10. Unlike triptans, rimegepant does not cause:
 - a. nephrotoxicity
 - b. syncope
 - c. vasoconstriction
 - d. retinal toxicity

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-597-H01-P; Release: May 4, 2020, Expire: May 4, 2021
Comprehensive Activity 82: 0379-0000-20-082-H01-P; Release: July 2020, Expire: July 2021