

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 5

29 juin 2020

ML  
1599

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

En bref : Dépression respiratoire à l'emploi des gabapentinoïdes.....	p. 33
Solution ophtalmique de cétirizine ( <i>Zerviate</i> ) contre la conjonctivite allergique.....	p. 33
<i>Talicia</i> – Une triple association dans le traitement de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	p. 35
Eptinézumab ( <i>Vyepti</i> ) en prévention de la migraine.....	p. 37
En bref – <i>Trijardy XR</i> – Une nouvelle triple association dans le diabète de type 2.....	p. 40

## Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientele: 800-211-2769

# La Lettre Médicale®

## Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 5 (ML 1599)

29 juin 2020

ML  
1599

### DANS CE NUMÉRO

En bref : Dépression respiratoire à l'emploi des gabapentinoïdes.....	p. 33
Solution ophtalmique de cétirizine ( <i>Zerviate</i> ) contre la conjonctivite allergique .....	p. 33
<i>Talicia</i> – Une triple association dans le traitement de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	p. 35
Eptinézumab ( <i>Vyepti</i> ) en prévention de la migraine.....	p. 37
En bref – <i>Trijardy XR</i> – Une nouvelle triple association dans le diabète de type 2.....	p. 40

### EN BREF

## Dépression respiratoire à l'emploi des gabapentinoïdes

La FDA a exigé une nouvelle mise en garde dans la monographie de la gabapentine (*Neurontin* et autres [et génériques au Canada]) et de la prégabaline (*Lyrica*, *Lyrica CR* [non commercialisé au Canada] et génériques) concernant le risque de dépression respiratoire mortelle ou potentiellement mortelle chez les patients qui présentent des facteurs de risque respiratoire<sup>1</sup>. Ces facteurs de risque respiratoire sont la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et l'emploi concomitant d'opioïdes ou d'autres déprimeurs du SNC. Les patients âgés présentent également un risque accru. En septembre 2019, Santé Canada a émis un avertissement concernant le risque de dépression respiratoire à l'emploi de la gabapentine et de la prégabaline lorsqu'elles sont prises avec des opioïdes.

La gabapentine et la prégabaline sont homologuées par Santé Canada et la FDA pour le traitement de divers troubles neurologiques et neuropathiques et elles sont fréquemment utilisées hors indication pour traiter la douleur non neuropathique, l'anxiété, l'insomnie et les bouffées vasomotrices chez les femmes atteintes du cancer du sein<sup>2-5</sup>. Les gabapentinoïdes sont souvent prescrits avec des opioïdes et d'autres déprimeurs du SNC, ce qui fait que leur mauvais usage et usage abusif s'accroissent. La gabapentine et la prégabaline présentent un risque plus faible d'usage abusif que les opioïdes, mais elles peuvent causer la dépendance physique et psychologique.

Les gabapentinoïdes pris seuls causent la dépression respiratoire. La coadministration avec un opioïde augmente le risque de décès lié aux opioïdes<sup>6</sup>. Les mécanismes possibles sont l'inversion de la tolérance induite par les opioïdes et la dépression respiratoire additive<sup>7</sup>.

Il est recommandé d'instaurer les gabapentinoïdes à faible dose et d'ajuster la posologie avec soin pour réduire le risque de dépression respiratoire chez les patients présentant des facteurs de risque respiratoire et chez les personnes âgées. Une réduction de la dose de gabapentine et de prégabaline est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. ■

1. FDA. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (*Neurontin*, *Gralise*, *Horizant*) and pregabalin (*Lyrica*, *Lyrica CR*). Accessible à : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>. Consulté le 21 mai 2020.
2. Médicaments non opioïdes contre la douleur. *Lettre Médicale* 2018; 41:187.
3. Médicaments contre les troubles anxieux. *Lettre Médicale* 2019; 43:73.
4. Médicaments contre l'insomnie chronique. *Lettre Médicale* 2019; 42:153.
5. Oxycodone contre les bouffées vasomotrices chez les femmes atteintes de cancer du sein. *Lettre Médicale* 2019; 42:190.
6. T Gomes et coll. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. *PLoS Med* 2017; 14:e1002396.
7. R Hill et coll. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition. *Br J Pharmacol* 2018; 175:2492.

## ▶ Solution ophtalmique de cétirizine (*Zerviate*) contre la conjonctivite allergique

Une solution ophtalmique à 0,24 % de l'antihistaminique H<sub>1</sub> de deuxième génération cétirizine (*Zerviate* – Eyevance; non homologuée au Canada) est commercialisée sur ordonnance pour le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique chez les patients de ≥ 2 ans. La cétirizine orale (*Reactine* et génériques; *Zyrtec* et autres aux É.-U.), utilisée dans le traitement de la conjonctivite et de la rhinite allergique est commercialisée en vente libre depuis des années.

**TRAITEMENT STANDARD** – Le traitement **non pharmacologique** de la conjonctivite allergique comprend l'identification et l'évitement de l'allergène, l'application de compresses froides, et l'évitement de se frotter les yeux et de porter des lentilles cornéennes en présence de symptômes<sup>1</sup>.

De nombreux patients atteints de conjonctivite allergique sont aussi atteints de rhinite allergique; un **antihistaminique H<sub>1</sub>** de deuxième génération **par voie orale** et/ou un **corticostéroïde intranasal** seraient efficaces pour traiter ces deux problèmes<sup>2</sup>.

Les **antihistaminiques ophtalmiques** sont au moins aussi efficaces que les antihistaminiques H<sub>1</sub> par voie orale pour traiter les démangeaisons causées par la conjonctivite allergique, et ils agissent beaucoup plus rapidement, soit en quelques minutes à peine<sup>2,3</sup>. Les antihistaminiques ophtalmiques sont généralement inefficaces pour soulager l'hyperémie chez les

### Résumé : Solution ophtalmique de cétirizine à 0,24 % (*Zerviate*)

- ▶ Présentation ophtalmique de l'antihistaminique H<sub>1</sub> de deuxième génération cétirizine (*Zerviate*) homologuée par la FDA dans le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique.
- ▶ Non homologuée au Canada.
- ▶ Commercialisée sur ordonnance seulement.
- ▶ Dans les études cliniques, a significativement réduit les scores de démangeaisons oculaires 15 minutes et 8 heures après l'application.
- ▶ Tout comme les autres antihistaminiques ophtalmiques, elle ne réduit pas l'hyperémie conjonctivale.
- ▶ Appliquée deux fois par jour (à intervalles de 8 heures).
- ▶ La solution ophtalmique de cétirizine n'a pas été comparée aux autres antihistaminiques H<sub>1</sub> commercialisés. Le kétotifène et l'olopatadine en vente libre sont beaucoup moins coûteux.

Tableau 1. Quelques antihistaminiques H<sub>1</sub> contre la conjonctivite allergique

Médicament	Quelques présentations et formats	Posologie habituelle <sup>1</sup>	Âge minimum	Rx/ Vente libre	Coût É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>7</sup>
Alcaftadine – <i>Lastacaft</i> (Allergan)	sol. de 0,25 %* (3 mL)	1 gtt 1 f.p.j.	2 ans	Rx	225,40 \$	N.H.C.
Azélastine – générique	sol. de 0,05 %* (6 mL)	1 gtt 2 f.p.j.	3 ans	Rx	55,30	N.H.C.
Bépotastine – <i>Bepreve</i> (Bausch & Lomb)	sol. de 1,5 %* (5, 10 mL) <sup>9</sup>	1 gtt 2 f.p.j.	2 ans <sup>9</sup>	Rx	230,10	32,50 \$
Cétirizine – <i>Zerviate</i> (Eyeavance)	sol. de 0,24 %* (0,2 mL) <sup>3</sup>	1 gtt 2 f.p.j. (intervalle 8 h)	2 ans	Rx	229,10 <sup>4</sup>	N.H.C.
Épinastine – générique	sol. de 0,05 %* (5 mL)	1 gtt 2 f.p.j.	2 ans	Rx	85,60	N.H.C.
Fumarate de kétotifène – générique <i>Alaway</i> (Bausch & Lomb) <i>Zaditor</i> (Thea Pharma; Alcon aux É.-U.)	sol. de 0,025 %* (5 mL, 10 mL) <sup>5</sup>	1 gtt 2 f.p.j. (q8-12h)	3 ans	Vente libre <sup>10</sup> Vente libre	12,49 <sup>6</sup> 14,99 <sup>6</sup> 15,49 <sup>6</sup>	21,20 N.H.C. 29,30
Olopatadine – générique	sol. de 0,1 %* (5 mL) sol. de 0,2 %* (2,5 mL)	1 gtt 2 f.p.j. (q6-8h) <sup>11</sup> 1 gtt 1 f.p.j. <sup>11</sup>	2 ans <sup>9</sup> 2 ans <sup>12</sup>	Rx Rx	36,70 77,70	26,10 26,10
<i>Pazeo</i> (Novartis; Alcon aux É.-U.)	sol. de 0,7 %* (2,5 mL)	1 gtt 1 f.p.j.	2 ans <sup>9</sup>	Rx	205,40	32,70
<i>Patanol</i> ; <i>Pataday Twice Daily Relief</i> aux É.-U.	sol. de 0,1 %* (5 mL)	1 gtt 2 f.p.j. (q6-8h) <sup>11</sup>	2 ans <sup>9</sup>	Vente libre <sup>10</sup>	19,99 <sup>6</sup>	32,70
<i>Pataday</i> ; <i>Pataday Once Daily Relief</i> aux É.-U.	sol. de 0,2 %* (2,5 mL)	1 gtt 1 f.p.j.	2 ans <sup>12</sup>	Vente libre <sup>10</sup>	22,99 <sup>6</sup>	32,70

Rx : sur ordonnance seulement; sol. : solution; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

\* Contient du chlorure de benzalkonium (agent de conservation).

1. Les sensations de picotements et de brûlures oculaires sont atténuées si le produit est réfrigéré avant de l'utiliser.

2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon du format le plus petit possible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 mai 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. Présenté en contenant à usage unique de 0,2 mL. Un flacon multimdose de 5 mL est attendu en 2021.

4. Prix de 30 contenants à usage unique de 0,2 mL.

5. *Zaditor* n'est présenté qu'en flacon de 5 mL.

6. Prix à cvs.com. Consulté le 21 mai 2020.

7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon du format le plus petit possible en fonction des prix chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2020).

8. Présenté au Canada en flacon de 5 mL.

9. Au Canada, l'âge minimum recommandé est de 3 ans.

10. Commercialisé sur ordonnance au Canada.

11. Au Canada, la dose habituelle est de 1 goutte 2 fois par jour.

12. Au Canada, l'âge minimum recommandé est de 18 ans.

patients atteints de conjonctivite allergique. L'alcaftadine, l'azélastine, la bépotastine, l'épinastine, la kétotifène et l'olopatadine sont également dotés d'un effet stabilisateur de membranes (les présentations ophtalmiques d'alcaftadine, d'azélastine et d'épinastine ne sont pas homologuées au Canada). Ces médicaments sont considérés en première intention et sont généralement bien tolérés<sup>4</sup>.

Les **stabilisateurs de membranes ophtalmiques** cromoglycate, lodoxamide (*Alomide*) et nédocromil (n'est plus commercialisé au Canada; *Alocril* aux É.-U.) agissent plus lentement que les antihistaminiques H<sub>1</sub> ophtalmiques et sont principalement utilisés en prévention plutôt que pour soulager les symptômes aigus.

L'**anti-inflammatoire non stéroïdien ophtalmique** kétorolac (*Acular* et autres) est moins efficace que les antihistaminiques H<sub>1</sub> ophtalmiques.

Les **vasoconstricteurs ophtalmiques** en vente libre tels que la naphazoline (*Clear Eyes Redness Relief*, et autres au Canada) et la tétrahydrozoline (*Visine*, *Visine A.C.* aux É.-U.) ainsi que l'**association antihistaminique/vasoconstricteur** phéniramine/naphazoline (*Naphcon A*) réduisent l'hyperémie, la congestion, l'œdème des paupières et (seulement

l'association) le prurit, mais leur durée d'action est brève et ils causent une sensation de brûlure et de picotements et l'hyperémie de rebond (conjonctivite médicamenteuse).

Un traitement de courte durée par un **corticostéroïde ophtalmique** peut être envisagé contre la conjonctivite allergique réfractaire, mais ces médicaments exacerbent les infections virales conjonctivales ou cornéennes et augmentent la pression intraoculaire. Ils ne doivent pas être utilisés pendant plus de deux semaines; un traitement plus long augmente la possibilité de cataractes.

**ÉTUDES CLINIQUES** – La FDA s'est appuyée sur les résultats de 2 études avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par véhicule, et avec provocation conjonctivale auprès de 201 patients de ≥ 10 ans souffrant de conjonctivite allergique modérée ou sévère pour homologuer la solution ophtalmique de cétirizine à 0,24 %<sup>5</sup>. Les principaux paramètres d'évaluation étaient les démangeaisons oculaires et l'hyperémie conjonctivale 15 minutes et 8 heures après l'application; les démangeaisons oculaires ont été évaluées 3, 5 et 7 minutes après la provocation conjonctivale et l'hyperémie conjonctivale a été évaluée 7, 15 et 20 minutes après la provocation conjonctivale. Dans les deux études, les démangeaisons oculaires étaient significativement réduites à toutes les évaluations chez les patients sous la solution ophtalmique de cétirizine par rapport aux patients sous le véhicule seul. La réduction de l'hyperémie conjonctivale n'était pas significative sous la cétirizine plus de 7 minutes après la provocation conjonctivale.

Dans une étude non publiée, aucun effet cliniquement significatif sur les démangeaisons oculaires ou l'hyperémie conjonctivale n'a été observé 16 heures après l'administration d'une dose unique de solution ophtalmique de cétirizine<sup>6</sup>.

Tableau 2. Pharmacologie

Classe	Antihistaminique H <sub>1</sub> de deuxième génération
Voie d'administration	Ophtalmique
Posologie	1 goutte dans chaque œil 2 fois par jour
C <sub>max</sub> (dose unique)	3,1 ng/mL (2 fois par jour x 1 semaine)
Demi-vie	8,2 heures (2 fois par jour x 1 semaine)

La cétirizine n'a pas été comparée aux autres antihistaminiques ophtalmiques utilisés dans le traitement de la conjonctivite allergique.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables de la solution ophtalmique de cétirizine sont semblables à ceux de son véhicule seul<sup>7</sup>. Dans 7 études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents, observés chez 1 à 7 % des patients étaient hyperémie oculaire, douleur au point d'application et réduction transitoire de l'acuité visuelle. La sédation n'a pas été signalée.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas d'études adéquates relatives à l'emploi de la solution ophtalmique de cétirizine à 0,24 % chez les femmes enceintes. La cétirizine orale n'est pas tératogène chez les animaux. L'exposition générale après l'application ophtalmique de cétirizine est 100 fois moindre qu'après l'administration orale.

La cétirizine est excrétée dans le lait maternel après l'administration orale; on ignore si l'absorption générale après l'application ophtalmique produirait des niveaux détectables dans le lait maternel. Il n'existe pas de données adéquates relatives aux effets de la cétirizine sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Zerviate* est conditionné dans des boîtes contenant 30 dosettes à usage unique de 0,2 mL. Un flacon multidose de 5 mL est attendu en 2021. La dose recommandée de solution ophtalmique de cétirizine est de 1 goutte dans chaque œil deux fois par jour (à intervalle d'environ 8 heures).

Comme tous les antihistaminiques H<sub>1</sub> ophtalmiques utilisés dans le traitement de la conjonctivite allergique, *Zerviate* contient l'agent de conservation chlorure de benzalkonium qui pourrait causer une sensation de brûlure et de picotements et que les lentilles cornéennes peuvent absorber. Avant d'instiller *Zerviate*, il faut retirer les lentilles cornéennes, lesquelles peuvent être remises en place après 10 minutes.

**CONCLUSION** – La solution ophtalmique de cétirizine à 0,24 % (*Zerviate*; non homologuée au Canada), vendue sur ordonnance, soulage les démangeaisons oculaires de la conjonctivite allergique pendant environ 8 heures. Tout comme les autres antihistaminiques H<sub>1</sub> ophtalmiques, elle est inefficace pour réduire l'hyperémie conjonctivale. Reste à comparer la solution ophtalmique de cétirizine aux autres antihistaminiques H<sub>1</sub> ophtalmiques. Le kétotifène (*Alaway* [aux É.-U. seulement], *Zaditor*; et générique au Canada) et l'olopatadine (*Pataday*; et autres au Canada) sont commercialisés en vente libre aux É.-U. (sur ordonnance au Canada) et sont beaucoup moins coûteux. ■

1. L Bielory, et coll. ICON: diagnosis and management of allergic conjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124:118.
2. Médicaments pour traiter les allergies. *Lettre Médicale* 2017; 41:23.
3. Médicaments en vente libre contre l'allergie saisonnière. *Lettre Médicale* 2019; 43:9.
4. P Dupuis et coll. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16:5.
5. EJ Meier et coll. Phase III trials examining the efficacy of cetirizine ophthalmic solution 0.24% compared to vehicle for the treatment of allergic conjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model. *Clin Ophthalmol* 2018; 12:2617.

6. FDA Clinical Review. *Zerviate* (cetirizine ophthalmic solution) 0.24%. Accessible à : <https://bit.ly/2TnBKKC>. Consulté le 21 mai 2020.
7. RP Malhotra et coll. Safety of cetirizine ophthalmic solution 0.24% for the treatment of allergic conjunctivitis in adult and pediatric subjects. *Clin Ophthalmol* 2019; 13:403.

## ► **Talicia – Une triple association dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori***

La FDA a homologué une association à doses fixes d'oméprazole, d'amoxicilline et de rifabutine (*Talicia* – RedHill; non homologuée au Canada) pour le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les adultes. *Talicia* est le premier produit à base de rifabutine à avoir reçu l'homologation dans cette indication.

**RIFABUTINE** – La rifabutine est un dérivé de la rifamycine principalement utilisé en prévention et dans le traitement de la tuberculose et de l'infection disséminée à *Mycobacterium avium*. Elle est très active contre *H. pylori*; le taux de résistance primaire d'*H. pylori* à la rifabutine est très faible.

**INFECTION À H. PYLORI** – *H. pylori* infecte environ la moitié de la population mondiale. Il cause l'inflammation gastrique chronique, des ulcères gastro-duodénaux, le cancer de l'estomac et le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

**TRAITEMENT STANDARD** – Le taux d'éradication d'*H. pylori* est en baisse en raison de la résistance bactérienne qui s'accroît et de la mauvaise observance des schémas composés de plusieurs médicaments<sup>1</sup>. Il faut utiliser les antibiogrammes lorsqu'ils sont disponibles pour guider l'antibiothérapie. En l'absence d'antibiogramme, il faut se tourner vers les données locales ou régionales de sensibilité aux antibiotiques pour orienter le traitement empirique.

La **quadrithérapie au bismuth** (bismuth, tétracycline, métronidazole ou tinidazole [non homologué au Canada] et inhibiteur de la pompe à protons [IPP]) et la **quadrithérapie concomitante** (clarithromycine, amoxicilline, métronidazole

### Résumé : Association oméprazole/amoxicilline/rifabutine (*Talicia*)

- Association à doses fixes de 3 médicaments à base de rifabutine homologuée par la FDA dans le traitement de l'infection à *H. pylori*.
- Non homologuée au Canada.
- Premier produit à base de rifabutine à recevoir l'homologation dans le traitement de l'infection à *H. pylori*.
- La trithérapie à base de rifabutine est utilisée depuis des années comme traitement de sauvetage des infections à *H. pylori* réfractaires au traitement.
- L'homologation était basée sur les résultats de deux études réalisées auprès de patients jamais traités; *H. pylori* a été éradiqué chez environ 80 % des sujets sous l'association.
- L'efficacité de *Talicia* n'a pas été comparée à celle d'autres schémas thérapeutiques de première intention contre l'infection à *H. pylori*.
- Le taux de résistance d'*H. pylori* à la rifabutine est faible; reste à établir si l'emploi plus répandu dans le cadre d'un schéma de première intention augmenterait le taux de résistance.
- Les effets indésirables les plus fréquents sont diarrhée, céphalées, éruptions cutanées et dyspepsie.
- Peut interagir avec de nombreux autres médicaments.

Tableau 1. Pharmacologie

	Oméprazole	Amoxicilline	Rifabutine
Classe	Inhibiteur de la pompe à protons	Antibiotique de la famille de la pénicilline	Antibiotique de la famille de la rifamycine
T <sub>max</sub>	1,25 heure	2 heures	3 heures
Métabolisme	Important par le CYP2C19 (majeur) et le CYP3A4 (mineur)	Pas de métabolisme significatif	Important par le CYP3A4 (majeur) et par les β-estérases et cholinestérases microsomaux
Élimination	Urine (77 %), le reste dans les selles	Urine (60 %)	Urine (53 %), selles (30 %)
Demi-vie	1 heure	1,4 heure	34 heures

et un IPP) sont utilisées en première intention pour le traitement empirique de l'infection à *H. pylori*, mais le taux élevé de résistance à la clarithromycine et au métronidazole entraîne l'échec du traitement, et le recours excessif à plusieurs classes d'antibiotiques favorise la résistance d'autres organismes<sup>2</sup>. L'efficacité de la thérapie incluant la lévofloxacine est également limitée en raison du taux élevé de résistance à la lévofloxacine. Des souches d'*H. pylori* résistantes à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine (triple résistance) ont été signalées<sup>3</sup>.

Les patients toujours infectés après la thérapie initiale doivent suivre un autre traitement, différent du premier. Les schémas thérapeutiques à base de rifabutine sont utilisés depuis de nombreuses années pour traiter les infections à *H. pylori* qui sont réfractaires aux traitements, y compris celles causées par des souches triple-résistantes<sup>4-6</sup>.

**ÉTUDES CLINIQUES** – Pour homologuer *Talicia*, la FDA s'est basée sur les résultats de deux études de 14 jours avec répartition aléatoire et à double insu totalisant 573 adultes **jamais traités** et souffrant de douleur ou de malaises épigastriques récurrents et d'une infection confirmée à *H. pylori*<sup>7,8</sup>. L'étude 1 a comparé la nouvelle association à base de rifabutine à un schéma de sauvetage recommandé, soit 3 g d'amoxicilline plus 120 mg d'oméprazole par jour. L'étude 2 a comparé la nouvelle association à un placebo. Dans les deux études, le taux d'éradication d'*H. pylori* était plus élevé sous *Talicia* que sous le comparateur (voir le Tableau 2). Dans l'étude 1, aucune souche d'*H. pylori* résistante à la rifabutine n'a été détectée à l'inclusion et aucune n'est apparue chez les patients pour lesquels le traitement avait échoué. L'efficacité du traitement à base de rifabutine n'était pas réduite chez les patients infectés par des souches d'*H. pylori* résistantes à la clarithromycine et/ou au métronidazole.

*Talicia* n'a pas été comparé à d'autres traitements empiriques de première intention de l'infection à *H. pylori*.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables survenus à une incidence supérieure sous *Talicia* par rapport à l'association oméprazole et amoxicilline ou le placebo dans les études cliniques étaient diarrhée, céphalées, éruptions cutanées et dyspepsie. Des cas de nausées et vomissements, de douleur abdominale, de chromaturie, de douleur oropharyngée et de candidose vulvovaginale ont également été signalés.

Tableau 2. Taux d'éradication de *H. pylori* dans les études cliniques sur *Talicia*<sup>1</sup>

Traitement	Étude 1 <sup>2</sup> (N = 455)	Étude 2 <sup>3</sup> (N = 118)
Oméprazole/amoxicilline/rifabutine	83,8 %*	76,6 %
Oméprazole/amoxicilline	57,7 %	—
Placebo	—	2,4 %

\*p < 0,0001 c. oméprazole/amoxicilline

1. Défini comme un test négatif pour l'infection à *H. pylori* (test respiratoire à l'urée marquée au <sup>13</sup>C) ≥ 28 jours après la fin du traitement.

2. DY Graham et coll. Ann Intern Med 2020 May 5 (epub).

3. Selon les données résumées dans le document soumis pour examen à la FDA.

La rifabutine peut causer la décoloration de l'urine, des selles, de la salive, des expectorations, de la transpiration, des larmes et de la peau en une couleur brun-orangée. Elle cause rarement la myélotoxicité et l'uvéïte. Des réactions d'hypersensibilité graves, parfois mortelles, et la diarrhée associée à *Clostridioïdes difficile* ont été rapportées sous tous les composants de *Talicia*. La néphrite interstitielle aiguë a été observée sous l'oméprazole et l'amoxicilline. Le lupus érythémateux induit par les IPP a été signalé.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Certaines interactions médicamenteuses avec *Talicia* sont énumérées au Tableau 3. L'oméprazole est un substrat et un inhibiteur du CYP2C19 et un substrat du CYP3A4. La rifabutine est un substrat et un inducteur du CYP3A.

*Talicia* diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes qui utilisent une méthode de contraception hormonale doivent ajouter une méthode non hormonale durant un traitement par *Talicia*.

Certaines analyses de laboratoire (p. ex. test diagnostique de tumeurs neuroendocriniennes, test urinaire de dépistage du glucose ou du tétrahydrocannabinol (THC), et test de stimulation de la sécrétine) sont affectés par les composants de *Talicia*, ce qui pourrait entraîner des faux positifs.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'emploi de *Talicia* ou de ses composants chez les femmes enceintes. Les résultats de petites études observationnelles rétrospectives ayant porté sur la rifabutine dans le cadre d'un traitement d'association chez les femmes enceintes atteintes de tuberculose n'ont pas permis de conclure à la présence d'effets du médicament sur les mères ou les nouveau-nés. Une réduction de la viabilité fœtale et la multiplication des anomalies osseuses ont été observées dans certaines études portant sur la rifabutine chez des animales gravides. *Talicia* n'est généralement pas recommandé pendant la grossesse.

Des études de lactation ont montré que l'amoxicilline est présente dans le lait maternel; la diarrhée a été rapportée chez les nourrissons allaités. Des données limitées laissent penser que l'oméprazole serait présent dans le lait maternel. Il n'existe pas de données relatives à la présence de rifabutine dans le lait humain.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – *Talicia* est présenté en capsules à libération retardée contenant 10 mg d'oméprazole, 250 mg d'amoxicilline et 12,5 mg de rifabutine. La dose recommandée est de 4 capsules (à prendre avec des aliments) toutes les 8 heures pendant 14 jours. Les capsules doivent être avalées entières avec 250 mL d'eau. *Talicia* ne doit pas être pris avec de l'alcool.

**Tableau 3. Quelques interactions médicamenteuses avec Talicia**

<b>Inducteurs du CYP2C19 (p. ex. millepertuis)<sup>1</sup></b>
▶ Baisse possible des concentrations sériques d'oméprazole
<b>Inhibiteurs du CYP2C19 (p. ex. fluconazole)<sup>1</sup></b>
▶ Hausse possible des concentrations sériques d'oméprazole
<b>Substrats du CYP2C19 (p. ex. diazépam)</b>
▶ Hausse possible des concentrations sériques du substrat
▶ Baisse des concentrations du métabolite actif du clopidogrel; éviter l'emploi concomitant
<b>Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine)<sup>1</sup></b>
▶ Baisse possible des concentrations sériques de rifabutine et d'oméprazole
<b>Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. fluconazole, clarithromycine)<sup>1</sup></b>
▶ Hausse des concentrations sériques de rifabutine et d'oméprazole; l'emploi concomitant de délavirdine* ou de voriconazole est contre-indiqué
<b>Substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam, simvastatine)</b>
▶ Baisse des concentrations sériques du substrat
<b>Médicaments exigeant l'acidité gastrique pour être absorbés (p. ex. rilpivirine)</b>
▶ L'oméprazole élève le pH gastrique, ce qui inhibe l'absorption des médicaments pH-dépendants
<b>Allopurinol</b>
▶ Incidence accrue d'éruptions cutanées
<b>Antirétroviraux</b>
▶ Hausse ou baisse possible des concentrations sériques des inhibiteurs de la protéase; éviter l'emploi concomitant
▶ Baisse des concentrations sériques de rilpivirine et de délavirdine*; l'emploi concomitant est contre-indiqué
▶ Hausse des concentrations sériques de rifabutine avec les inhibiteurs de la protéase et la délavirdine
<b>Digoxine</b>
▶ Hausse possible des concentrations sériques de digoxine
<b>Contraceptifs hormonaux</b>
▶ Baisse possible de l'efficacité contraceptive
<b>Méthotrexate</b>
▶ Hausse possible des concentrations sériques de méthotrexate; éviter l'emploi avec de fortes doses de méthotrexate
<b>Probenécide*</b>
▶ Hausse possible des concentrations sériques d'amoxicilline
<b>Warfarine</b>
▶ Intensification de l'effet anticoagulant de la warfarine

\*Non commercialisé au Canada

1. 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](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).

Le prix d'achat en gros pour un traitement de 14 jours par Talicia est de 650 \$US<sup>9</sup>.

**CONCLUSION** – La trithérapie à base de rifabutine est utilisée depuis de nombreuses années contre les infections à *Helicobacter pylori* qui sont réfractaires aux traitements. Dans le cadre de deux petites études cliniques, Talicia (non homologué au Canada), une association à doses fixes d'oméprazole, d'amoxicilline et de rifabutine, a éradiqué *H. pylori* chez environ 80 % des patients jamais traités. Le taux de résistance d'*H. pylori* à la rifabutine est faible; reste toutefois à établir si l'usage plus étendu en première intention augmenterait la résistance. ■

1. Médicaments contre le RGO et l'UGD. Lettre Médicale 2018; 41:172.
2. WD Chey et coll. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2017; 112:212.
3. G Fiorini et coll. Rifabutin triple therapy is effective in patients with multidrug-resistant strains of Helicobacter pylori. J Clin Gastroenterol 2018; 52:137.
4. X Liu et coll. Rescue therapy with a proton pump inhibitor plus amoxicillin and rifabutin for Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterol Res Pract 2015; 2015:415648.
5. JP Gisbert et X Calvet. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:209.
6. A Cosme et coll. Antimicrobial susceptibility testing before first-line treatment for Helicobacter pylori infection in patients with dual or triple antibiotic resistance. World J Gastroenterol 2017; 23:3367.
7. DY Graham et coll. Rifabutin-based triple therapy (RHB-105) for Helicobacter pylori eradication: a double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2020 May 5 (epub).
8. FDA Multi-discipline review. Accessible à : <https://bit.ly/2Tgu24V>. Consulté le 21 mai 2020.
9. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnlySource® Monthly. 5 mai 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

## ▶ Eptinézumab (Vyepi) en prévention de la migraine

La FDA a homologué l'antagoniste du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) eptinézumab-jjmr (Vyepi – Lundbeck; non homologué au Canada) administré par voie i.v. tous les 3 mois en prévention de la migraine chez les adultes. Il est le quatrième anticorps monoclonal à recevoir l'homologation dans cette indication aux États-Unis (trois produits sont homologués au Canada); l'éreñumab (Aimovig), le frémanézumab (Ajovy) et le galcanézumab (Emgality), tous à administration sous-cutanée une fois par mois (le frémanézumab peut également être administré tous les 3 mois), sont déjà homologués<sup>1,2</sup>.

Le suffixe à quatre lettres « jjmr » 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.

**PRÉVENTION DE LA MIGRAINE** – Les patients souffrant de migraines fréquentes ou intenses, les patients pour lesquels le traitement ponctuel ne convient pas ou qui n'y répondent pas et les patients qui risquent de développer une céphalée par surconsommation de médicaments sont des candidats à la prophylaxie<sup>3,4</sup>.

Les anticonvulsivants **divalproex sodique** (Epival et génériques; Depakote et autres aux É.-U.) et **topiramate** (Topamax et génériques) sont homologués par la FDA en prophylaxie de la migraine; 40 à 50 % des patients traités avec

l'un ou l'autre de ces médicaments obtiennent une réduction de  $\geq 50\%$  de la fréquence des migraines<sup>5</sup>. Au Canada, seul le topiramate est homologué par Santé Canada en prévention de la migraine.

Les bêtabloquants par voie orale **propranolol** (*Inderal LA* et autres; et génériques au Canada) et **timolol** sont les seuls bêtabloquants ayant reçu l'homologation de la FDA en prévention de la migraine, mais le **métoprolol** (*Lopressor* et autres; et génériques au Canada), le **nadolol** (*Corgard* et génériques; générique seulement au Canada), le **bisoprolol** (*Ziac* et génériques; générique seulement au Canada) et l'**aténolol** (*Tenormin* et génériques) sont également efficaces<sup>6</sup>. Au Canada, le timolol est le seul bêtabloquant ayant reçu l'homologation de Santé Canada en prévention de la migraine.

L'antidépresseur tricyclique **amitriptyline** et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) **venlafaxine** (*Effexor* et autres; et génériques au Canada) et **duloxétine** (*Cymbalta* et génériques) se sont montrés efficaces pour prévenir la migraine dans certaines études cliniques et sont utiles chez les patients dépressifs souffrant de migraine<sup>7</sup>. Aucun de ces médicaments n'est homologué par Santé Canada ou la FDA en prophylaxie de la migraine.

L'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine **candésartan** (*Atacand* et génériques) est souvent efficace et généralement bien toléré en prévention de la migraine; ni Santé Canada ni la FDA ne l'ont homologué dans cette indication<sup>8,9</sup>.

Les injections intramusculaires péricrâniennes de **toxine botulinique de type A** (*Botox*) sont homologuées par Santé Canada et la FDA en prévention des céphalées chez les adultes souffrant de migraines chroniques. Elles sont très coûteuses et ne sont que légèrement efficaces<sup>10</sup>.

Les anticorps monoclonaux (**érenumab**, **frémanézumab** et **galcanézumab**) qui ciblent la voie de signalisation du CGRP réduisent la fréquence des céphalées migraineuses chez les patients souffrant de migraines épisodiques ou chroniques et seraient efficaces lorsque les autres traitements ont échoué. Aucune étude de comparaison directe n'a comparé ces médicaments entre eux ou à d'autres médicaments en prévention de la migraine.

**MODE D'ACTION** – Le CGRP est un puissant vasodilatateur et neurotransmetteur nociceptif particulièrement courant dans les ganglions des nerfs trigéminal et spinal; il est aussi largement 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 causé des céphalées migraineuses chez les

**Tableau 1. Pharmacologie**

Classe	Antagoniste du CGRP
Présentation	Solution à 100 mg/mL en flacons unidoses
Voie d'administration	Intraveineuse
Métabolisme	Protéolyse
Demi-vie	~27 jours
CGRP : peptide lié au gène de la calcitonine	

#### Résumé : Eptinézumab (Vyepti)

- ▶ Quatrième antagoniste du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) à recevoir l'homologation de la FDA en prévention de la migraine chez les adultes souffrant de migraines épisodiques ou chroniques.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ L'eptinézumab est administré par voie i.v. tous les trois mois. Les autres antagonistes du CGRP sont administrés en injection sous-cutanée tous les mois; le frémanézumab peut également être administré tous les trois mois.
- ▶ A significativement réduit le nombre de jours de migraine par mois sur 3 mois par rapport au placebo.
- ▶ Des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 1 à 2 % des patients durant les études cliniques. La plupart de ces réactions n'étaient pas graves, mais ont souvent nécessité un traitement ou l'arrêt du médicament.

patients qui présentaient des antécédents de migraine<sup>11</sup>. Le frémanézumab, le galcanézumab et l'eptinézumab se lient au CGRP lui-même, l'empêchant de se fixer à son récepteur<sup>12</sup>. L'érenumab se fixe aux récepteurs du CGRP et en bloque l'activation<sup>13</sup>.

**ÉTUDES CLINIQUES** – L'homologation de l'eptinézumab par la FDA s'est appuyée sur les résultats de 2 études avec répartition aléatoire et à double insu (PROMISE-1 et PROMISE-2). L'étude PROMISE-1 a recruté des patients souffrant de **migraines épisodiques** (4 à 14 jours de céphalées par mois, dont  $\geq 4$  étaient des jours de migraines) et l'étude PROMISE-2 a recruté des patients souffrant de **migraines chroniques** (15 à 26 jours de céphalées par mois, dont  $\geq 8$  étaient des jours de migraines). Les deux études ont réparti aléatoirement les patients à 100 ou 300 mg d'eptinézumab ou à un placebo par voie i.v. toutes les 12 semaines pendant 12 mois (PROMISE-1) ou pendant 6 mois (PROMISE-2); l'efficacité a été mesurée à 12 semaines. Dans les deux études, les doses de 100 et 300 mg d'eptinézumab ont significativement réduit la fréquence des migraines sur 12 semaines par rapport au placebo (voir le Tableau 2)<sup>14,15</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables les plus fréquemment liés à l'eptinézumab dans les études PROMISE-1 et PROMISE-2 étaient rhinopharyngite et

**Tableau 2. Résultats des études sur l'eptinézumab**

	JMM <sup>1</sup>	Taux de réponse	
		$\geq 50\%$ <sup>2</sup>	$\geq 75\%$ <sup>3</sup>
<b>PROMISE-1 (migraine épisodique)<sup>4</sup></b>			
Eptinézumab à 100 mg (n = 221)	-3,9*	49,8 %*	22,2 %
Eptinézumab à 300 mg (n = 222)	-4,3*	56,3 %*	29,7 %*
Placebo (n = 222)	-3,2	37,4 %	16,2 %
<b>PROMISE-2 (migraine chronique)<sup>5</sup></b>			
Eptinézumab à 100 mg (n = 356)	-7,7*	57,6 %*	26,7 %*
Eptinézumab à 300 mg (n = 350)	-8,2*	61,4 %*	33,1 %*
Placebo (n = 366)	-5,6	39,3 %	15,0 %

- JMM : jours de migraine par mois; \* statistiquement significatif c. placebo
1. Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 12 (paramètre d'évaluation principal).
  2. Pourcentage de patients ayant eu une réduction  $\geq 50\%$  des JMM entre l'inclusion et la semaine 12.
  3. Pourcentage de patients ayant eu une réduction  $\geq 75\%$  des JMM entre l'inclusion et la semaine 12.
  4. Les patients ont aussi été répartis aléatoirement à 30 mg d'eptinézumab. M Ashina et coll. *Cephalalgia* 2020; 40:241.
  5. D Kudrow et coll. *Neurology* 2019; 92 (15 Suppl).

Tableau 3. Antagonistes du CGRP en prévention de la migraine chez les adultes<sup>1,2</sup>

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>3</sup>	Coût au Canada <sup>7</sup>
Eptinézumab-jjmr – <i>Vyepti</i> (Lundbeck)	flacons à usage unique de 100 mg/mL	100 mg IV q3 mois <sup>4</sup>	1495,00 \$	N.H.C.
Érénumab; érénumab-aooe aux É.-U. – <i>Aimovig</i> (Novartis; Amgen/Novartis aux É.-U.)	auto-injecteurs <i>SureClick</i> à dose unique de 70, 140 mg/mL	70 mg SC 1 f.p.m. <sup>5</sup>	603,20	561,30 \$
Frémanézumab; frémanézumab-vfrm aux É.-U. – <i>Ajovy</i> (Teva)	seringues et auto-injecteurs <sup>8</sup> à usage unique de 225 mg/1,5 mL	225 mg SC 1 f.p.m. ou 675 mg SC q3 mois	603,20	P.E.C.
Galcanézumab; galcanézumab-gnlm aux É.-U. – <i>Emgality</i> (Lilly)	stylos, seringues <sup>6</sup> à usage unique de 120 mg/1 mL	240 mg SC une fois, puis 120 mg SC 1 f.p.m.	603,60	657,30

SC : sous-cutané; N.H.C. : non commercialisé au Canada; P.E.C. : pas encore commercialisé; f.p.m. : fois par mois; CGRP : peptide lié au gène de la calcitonine

1. L'éptinézumab, le frémanézumab et le galcanézumab se lient au CGRP. L'érénumab se lie au récepteur du CGRP.

2. Au moment de la publication, l'érénumab et le galcanézumab, mais pas le frémanézumab, figuraient sur la liste du gestionnaire de médicaments des grandes pharmacies Express Scripts (<http://lab.express-scripts.com/lab/insights/drug-options/new-migraine-care-value-program-taking-on-the-toughest-headaches>).

3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un mois à la posologie d'entretien habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).

4. Une dose de 300 mg pourrait être nécessaire chez certains patients.

5. Certains patients pourraient profiter d'une dose d'érénumab de 140 mg 1 fois par mois, administrée en 2 injections s.c. consécutives de 70 mg.

6. Aussi conditionné dans des boîtes de 3 seringues de 100 mg/mL pour traiter l'algie vasculaire de la face épisodique (indication ou utilisation non approuvée au Canada).

7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un mois à la posologie d'entretien habituelle la plus faible en fonction des prix chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2020).

8. Sera commercialisé au Canada en seringues préremplies de 225 mg/1,5 mL.

réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke. Des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez 1 à 2 % des patients, généralement pendant la perfusion et ont souvent nécessité un traitement et/ou l'arrêt du médicament.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données adéquates relatives à l'emploi de l'éptinézumab pendant la grossesse. L'administration hebdomadaire de fortes doses à des rates n'a pas entraîné d'effets indésirables sur le développement prénatal ou postnatal.

Il n'existe pas de données relatives à la présence d'éptinézumab dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – La dose recommandée d'éptinézumab est de 100 mg en perfusion i.v. de 30 minutes tous les 3 mois. Une dose de 300 mg pourrait être nécessaire chez certains patients pour procurer un bienfait clinique significatif.

**CONCLUSION** – Une perfusion i.v. de l'antagoniste du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) éptinézumab-jjmr (*Vyepti*; non homologué au Canada) une fois tous les 3 mois permet de réduire légèrement le nombre de jours de migraine chez les patients souffrant de migraines épisodiques ou chroniques. L'éptinézumab n'a pas été comparé aux antagonistes du CGRP en injection sous-cutanée ni à d'autres antimigraineux, qui sont pour la plupart commercialisés en présentations génériques par voie orale. ■

1. Érénumab (*Aimovig*) en prévention de la migraine. *Lettre Médicale* 2018; 42:53.

2. Frémanézumab (*Ajovy*) et galcanézumab (*Emgality*) en prévention des migraines. *Lettre Médicale* 2018; 42:129.

3. Médicaments contre la migraine. *Lettre Médicale* 2017; 40:153.

4. American Headache Society. The American Headache Society

position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019; 59:1.

5. WM Mulleners et coll. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015; 35:51.
6. JL Jackson et coll. Beta-blockers for prevention of headaches in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14:e0212786.
7. F Wang et coll. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2020; 45:323.
8. T Dorosch et coll. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the preventative treatment of episodic migraine in adults. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23:85.
9. JC Rau et DW Dodick. Other preventive anti-migraine treatments: ACE inhibitors, ARBs, calcium channel blockers, serotonin antagonists, and NMDA receptor antagonists. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21:17.
10. Toxine botulinique pour traiter la migraine chronique. *Lettre Médicale* 2011; 34:87.
11. ME Bigal et coll. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache* 2013; 53:1230.
12. B Raffaelli et U Reuter. The biology of monoclonal antibodies: focus on calcitonin gene-related peptide for prophylactic migraine therapy. *Neurotherapeutics* 2018; 15:324.
13. AF Russo. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015; 55:553.
14. M Ashina et coll. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020; 40:241.
15. D Kudrow et coll. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: Results of 2 infusions in the Phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and efficacy-2) trial (P2.10-006). *Neurology* 2019; 92 (15 Suppl).

## EN BREF

## Trijardy XR – Une nouvelle triple association dans le diabète de type 2

La FDA a homologué *Trijardy XR* (Boehringer Ingelheim/Lilly; non homologué au Canada), une association à doses fixes de l'inhibiteur du cotransporteur glucose-sodium de type 2 (SGLT2) empagliflozine<sup>1</sup>, de l'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) linagliptine<sup>2</sup> et de la metformine à libération prolongée pour le traitement oral du diabète de type 2 (DT2) chez les adultes. L'empagliflozine et la linagliptine sont commercialisées depuis 2016 (2015 aux É.-U.)<sup>3</sup> en association à doses fixes appelée *Glyxambi*, et elles sont commercialisées depuis des années en association avec la metformine à libération prolongée (voir le Tableau 1).

Utilisés seuls, les antihyperglycémiants par voie orale réduisent généralement le taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) de 0,5 à 1,5 %. La metformine est généralement le médicament de choix en traitement initial du DT2. Si la metformine seule ne permet pas d'atteindre les valeurs cibles de l'HbA<sub>1c</sub>, le choix d'un second médicament est déterminé par les comorbidités ou le coût : les options sont un inhibiteur du SGLT2 ou un analogue du GLP-1 chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire ou d'insuffisance rénale chronique, un inhibiteur du SGLT2 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, ou une sulfonylurée si le coût est problématique. S'il est impossible de maîtriser la glycémie aux doses maximales de 2 médicaments, l'insuline ou un autre médicament peut être ajouté<sup>4</sup>.

Deux études transversales, à répartition aléatoire et menées en mode ouvert auprès d'un total de 60 adultes en bonne santé ont montré que les comprimés associant les trois médicaments étaient bioéquivalents aux comprimés individuels d'empagliflozine, de linagliptine et de metformine à libération prolongée pris ensemble<sup>5</sup>.

Aucune nouvelle étude d'efficacité n'a été nécessaire pour homologuer *Trijardy XR*. L'homologation de l'association à trois médicaments a reposé sur les résultats d'études antérieures dans lesquelles l'ajout de l'empagliflozine/linagliptine à la metformine avait réduit le taux d'HbA<sub>1c</sub> de façon significativement plus marquée que l'ajout de l'un ou l'autre des médicaments seuls.

La monographie de *Trijardy XR* comprend une longue liste de mises en garde et précautions concernant les effets indésirables, notamment l'acidose lactique associée à la metformine, la pancréatite aiguë associée aux inhibiteurs de la DPP-4 et l'acidocétose euglycémique associée aux inhibiteurs du SGLT2.

Comme on peut s'y attendre avec l'association de 3 médicaments présentés en 4 concentrations, les instructions posologiques pour instaurer le traitement sont complexes. ■

1. Empagliflozine (Jardiance) pour traiter le diabète. Lettre Médicale 2014; 38:75.
2. Linagliptine (Tradjenta) – Un nouvel inhibiteur de la DPP-4 contre le diabète de type 2. Lettre Médicale 2011; 35:25.
3. Glyxambi – Une nouvelle association pour traiter le diabète de type 2. Lettre Médicale 2015; 39:23.
4. Médicaments contre le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 43:121.
5. I Lingvay et coll. Triple fixed-dose combination of empagliflozin, linagliptin, and metformin for patients with type 2 diabetes. Postgrad Med 2020 May 4 (epub).

Tableau 1. *Trijardy XR* et ses composants

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>7</sup>
Metformine ER <sup>2</sup> – générique	co. ER à 500, 750, 1000 mg <sup>3,8</sup>	1500-2000 mg PO 1 f.p.j. <sup>9</sup>	8,10 \$	30,50 \$
<i>Glucophage XR</i> (BMS)	co. ER à 500, 750 mg <sup>3</sup>		90,60	N.H.C.
<i>Glumetza</i> (Bausch) générique	co. ER à 500, 1000 mg <sup>3</sup>		4884,30	39,80
			992,90	N.H.C.
Empagliflozine – <i>Jardiance</i> (Boehringer Ingelheim; Boehringer Ingelheim/Lilly aux É.-U.)	co. à 10, 25 mg	10-25 mg PO 1 f.p.j. <sup>4</sup>	522,40	86,60
Linagliptine – <i>Tradjenta</i> ; <i>Tradjenta</i> aux É.-U. (Boehringer Ingelheim)	co. à 5 mg	5 mg PO 1 f.p.j.	462,30	84,40
Empagliflozine/metformine ER <sup>2</sup> – <i>Synjardy XR</i> (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. ER à 5/1000, 10/1000, 12,5/1000, 25/1000 mg <sup>3</sup>	5/1000-25/1000 mg PO 1 f.p.j. <sup>5</sup>	261,20	N.H.C.
Linagliptine/metformine ER <sup>2</sup> – <i>Jentaduet XR</i> (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. ER à 2,5/1000, 5/1000 mg <sup>3</sup>	5/1000-5/2000 mg PO 1 f.p.j.	462,30	N.H.C.
Empagliflozine/linagliptine – <i>Glyxambi</i> (Boehringer Ingelheim; Boehringer Ingelheim/Lilly aux É.-U.)	co. à 10/5, 25/5 mg	10/5-25/5 mg PO 1 f.p.j. <sup>4</sup>	539,30	150,70
Empagliflozine/linagliptine/metformine ER <sup>2</sup> – <i>Trijardy XR</i> (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. ER à 5/2,5/1000, 10/5/1000, 12,5/2,5/1000, 25/5/1000 mg <sup>3</sup>	10/5/1000-25/5/2000 mg PO 1 f.p.j. <sup>4,6</sup>	522,30	N.H.C.

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

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mai 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. La metformine est contre-indiquée chez les patients dont le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement chez les patients dont le DFGe se situe entre 30 et 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Si le DFGe chute en deçà de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez les patients déjà sous la metformine, il faut évaluer les bienfaits et les risques liés à la poursuite du traitement.

3. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, croqués ni divisés.

4. Ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et doit être interrompu si le DFGe chute de manière durable en deçà de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

5. Contre-indiquée chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

6. Les patients déjà sous metformine, avec ou sans linagliptine, doivent entreprendre le traitement à une dose quotidienne totale semblable de metformine et à des doses quotidiennes totales de 10 mg d'empagliflozine et de 5 mg de linagliptine. Les patients déjà sous metformine et empagliflozine, avec ou sans linagliptine, doivent entreprendre le traitement à des doses quotidiennes totales semblables de metformine et d'empagliflozine et à une dose quotidienne totale de linagliptine de 5 mg. La dose quotidienne maximale recommandée est de 25/5/2000 mg. Lorsque des doses quotidiennes de 2000 mg de metformine sont nécessaires, il faut utiliser deux comprimés à 5/2,5/1000 mg ou à 12,5/2,5/1000 mg.

7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mai 2020).

8. Commercialisé au Canada en comprimés à libération prolongée à 500 et 1000 mg.

9. Au Canada, la posologie habituelle chez les adultes est de 1000-2000 mg par voie orale une fois par jour.

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

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

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- ▶ **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 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:

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. Discuss the FDA warnings about the risk of respiratory depression with the use of gabapentin or pregabalin.
2. Review the efficacy and safety of ophthalmic cetirizine (*Zerviate*) for treatment of ocular itching associated with allergic conjunctivitis.
3. Review the efficacy and safety of *Talicia*, the new rifabutin-based, fixed-dose combination FDA-approved for treatment of *Helicobacter pylori* infection.
4. Review the efficacy and safety of eptinezumab (*Vyepti*) for prevention of migraine.
5. Review the efficacy and safety of the fixed-dose combination of metformin, linagliptin, and empagliflozin (*Trijardy XR*) for treatment of type 2 diabetes.

#### 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](mailto:custserv@medicalletter.org)

Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:

[medicalletter.org/CMEstatus](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1599 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #101-110 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

#### In Brief: Respiratory Depression with Gabapentinoids

- Gabapentin and pregabalin:
  - can cause respiratory depression when taken alone
  - can increase the risk of opioid-related death
  - can cause physical dependence
  - all of the above

#### Cetirizine Ophthalmic Solution (Zerviate) for Allergic Conjunctivitis

- Compared to oral H<sub>1</sub>-antihistamines for treatment of allergic conjunctivitis, ophthalmic H<sub>1</sub>-antihistamines:
  - are much less effective
  - have a faster onset of action
  - have a longer duration of action
  - all of the above
- Ophthalmic cetirizine can relieve itching due to allergic conjunctivitis for about:
  - 4 hours
  - 6 hours
  - 8 hours
  - 16 hours
- Which of the following is considered a first-line treatment for allergic conjunctivitis?
  - an ophthalmic vasoconstrictor
  - an oral corticosteroid
  - an ophthalmic H<sub>1</sub>-antihistamine
  - an ophthalmic mast-cell stabilizer

#### Talicia – A 3-Drug Combination for *Helicobacter pylori* Infection

- FDA-approval of *Talicia* was based on the results of clinical trials:
  - in treatment-naïve patients
  - comparing it to bismuth quadruple therapy
  - in patients with penicillin allergy
  - all of the above

- In clinical trials, *Helicobacter pylori* was eradicated in approximately what percentage of patients treated with *Talicia*?
  - 50%
  - 60%
  - 70%
  - 80%

- Rifabutin:
  - can cause orange-brown discoloration of tears
  - has a high rate of primary *H. pylori* resistance
  - is an inhibitor of CYP3A4 and can increase serum concentrations of CYP3A4 substrates
  - all of the above

#### Eptinezumab (Vyapti) for Migraine Prevention

- Unlike the three other monoclonal antibodies approved for migraine prevention, eptinezumab is:
  - given IV
  - also approved for acute treatment of migraine
  - given every other month
  - all of the above
- Which of the following describes patients who would be appropriate candidates for migraine prevention treatment?
  - those with frequent or severe migraine headaches
  - those who do not have an adequate response to acute treatment
  - those in danger of developing medication overuse headaches
  - all of the above
- In the clinical trial in patients with episodic migraine, the mean change from baseline in monthly migraine days differed between those who received eptinezumab 100 mg and those who received placebo by:
  - <1
  - 1
  - 2
  - 3

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-599-H01-P; Release: June 1, 2020, Expire: June 1, 2021

Comprehensive Activity 82: 0379-0000-20-082-H01-P; Release: July 2020, Expire: July 2021

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION : Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; RÉDACTRICE EN CHEF : Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; RÉDACTEURS ADJOINTS: Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; RÉDACTEURS CONSULTATIFS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. RÉDACTRICE CANADIENNE: Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; TRADUCTRICE: Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.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  
Télex: 914-632-1733  
Courriel: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

Permissions:  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto:permissions@medicalletter.org)

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

Questions sur la licence  
d'utilisation du site:  
Courriel: [SubQuote@medicalletter.org](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif special pour les groupes  
d'abonnement.

Get Connected:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120

The  
Medical  
Letter