

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 7

27 juillet 2020

ML
1601

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Lemborexant (<i>Dayvigo</i>) contre l'insomnie.....	p. 49
Méloxicam i.v. (<i>Anjeso</i>) contre la douleur.....	p. 52
Dapagliflozine (<i>Farxiga</i>) – Nouvelle indication pour l'insuffisance cardiaque	p. 54
Mélatonine contre l'insomnie chez les enfants.....	p. 55

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° 7 (ML 1600)

27 juillet 2020

ML
1601

DANS CE NUMÉRO

Lemborexant (<i>Dayvigo</i>) contre l'insomnie.....	p. 49
Méloxican i.v. (<i>Anjeso</i>) contre la douleur.....	p. 52
Dapagliflozine (<i>Farxiga</i>) – Nouvelle indication pour l'insuffisance cardiaque	p. 54
Mélatonine contre l'insomnie chez les enfants.....	p. 55

► Lemborexant (*Dayvigo*) contre l'insomnie

La FDA a homologué l'antagoniste des récepteurs des orexines lemborexant (*Dayvigo* – Eisai; non homologué au Canada) dans le traitement de l'insomnie d'endormissement et/ou du maintien du sommeil chez les adultes. Il s'agit du deuxième antagoniste des récepteurs des orexines à recevoir l'homologation dans cette indication; le suvorexant (*Belsomra*; non commercialisé au Canada) était le premier¹.

MÉDICAMENTS CONTRE L'INSOMNIE – Une bonne hygiène du sommeil et, lorsque possible, la thérapie cognitivo-comportementale, sont recommandées en traitement initial de l'insomnie. Si nécessaire, un agent pharmacologique peut être ajouté.

Pour l'insomnie d'endormissement, un agoniste des récepteurs des benzodiazépines à action brève comme la zolépnone (non commercialisée au Canada) ou le zolpidem (*Sublinx* et génériques; *Ambien* et autres aux É.-U.) peut être utilisé. De faibles doses de zolpidem ou de zolépnone (hors indication) sont utilisées contre l'insomnie après un réveil au milieu de la nuit. L'agoniste des récepteurs de la mélatonine rameltéon (*Rozere*) est homologué par la FDA pour traiter l'insomnie d'endormissement, mais son efficacité dans cette indication est, au mieux, légère.

Pour le traitement de l'insomnie de maintien du sommeil, des médicaments à action intermédiaire ou prolongée comme l'eszopiclone (*Lunesta* et génériques; disponible sous forme de mélange racémique de zopiclone dans certains pays [non homologué au Canada]), le zolpidem à libération prolongée (LP), l'antidépresseur tricyclique doxépine à faible dose

Résumé : Lemborexant (*Dayvigo*)

- ▶ Deuxième antagoniste des récepteurs des orexines à recevoir l'homologation de la FDA dans le traitement de l'insomnie; le suvorexant (*Belsomra*) était le premier.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Inhibe compétitivement les neuropeptides orexines A et B qui favorisent l'éveil.
- ▶ Dans 2 études avec répartition aléatoire, il a significativement amélioré la latence et l'efficacité du sommeil par rapport au placebo.
- ▶ Dans des études d'innocuité, le lemborexant à 5 mg ne différait pas significativement du placebo en termes de stabilité posturale, de mémoire, d'attention et d'aptitude à conduire le lendemain.
- ▶ Inscrit à l'annexe IV des substances contrôlées aux États-Unis.

(*Silenor* et génériques; pas de génériques au Canada) ou le suvorexant seraient plus efficaces, mais ils altèrent les performances de lendemain.

L'insomnie est traitée par des antidépresseurs ou des antipsychotiques de deuxième génération chez les patients atteints respectivement de dépression ou de troubles psychotiques. L'antidépresseur trazodone est couramment utilisé à faible dose au coucher pour ses effets sédatifs.

Les benzodiazépines raccourcissent la latence du sommeil et prolongent les deux premiers stades de sommeil, mais la tolérance à leurs effets sédatifs apparaît rapidement. Les aides au sommeil en vente libre, tels que les antihistaminiques de première génération et les produits de santé naturels (suppléments alimentaires aux É.-U.) comme la mélatonine ne sont pas recommandés dans le traitement de l'insomnie chronique².

MODE D'ACTION – La signalisation des orexines A et B à leurs récepteurs, OX1R et OX2R, maintient l'éveil. La perte du signal des orexines est associée à la narcolepsie³. Tout comme le suvorexant, le lemborexant supprimerait la stimulation de l'éveil en empêchant compétitivement les orexines A et B de se lier à leurs récepteurs.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer le lemborexant, la FDA s'est appuyée sur les résultats de deux études avec répartition aléatoire et à double insu. L'étude SUNRISE-1 a duré un mois et a été réalisée auprès de 1006 hommes et femmes insomniaques âgés respectivement de ≥ 65 et ≥ 55 ans⁴; l'étude SUNRISE-2 (non publiée; résumée sur la

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste des récepteurs des orexines
Présentation	Comprimés à 5 et 10 mg
Voie d'administration	Orale
Métabolisme	Principalement hépatique par les CYP3A4/5
T _{max}	1-3 heures ¹
Excrétion	Selles (57,4 %); urine (29,1 %)
Demi-vie	17 heures (5 mg); 19 heures (10 mg)

1. Le T_{max} est retardé de 2 heures après un repas riche en graisses et hypercalorique.

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur le lemborexant¹

Schéma thérapeutique	Délai avant l'endormissement (minutes) ²		Efficacité du sommeil ³		Temps d'éveil après l'endormissement (minutes)	
	Inclusion	Évaluation	Inclusion	Évaluation	Inclusion	Évaluation
SUNRISE-1 (1 mois; N = 1006)⁴						
Lemborexant à 5 mg	44,9	25,8*	68,4 %	81,3 %*	113,4	69,1*
Lemborexant à 10 mg	44,6	22,8*	67,9 %	82,0 %*	114,8	68,6*
Zolpidem ER à 6,25 mg	44,5	37,1	68,1 %	77,2 %	114,3	77,7
Placebo	43,9	36,0	68,9 %	74,5 %	111,8	92,1
SUNRISE-2 (6 mois; N = 971)⁵						
Lemborexant à 5 mg	43,0	20,0*	63,1 %	75,9 %*	132,8	87,9*
Lemborexant à 10 mg	45,0	19,2*	62,0 %	75,9 %*	136,8	92,7*
Placebo	45,0	27,3	61,3 %	71,4 %	132,5	105,3

* Statistiquement significatif c. placebo. ER : libération prolongée.

1. Données présentées sous forme de moyennes.

2. Aussi appelé latence du sommeil; le paramètre d'évaluation principal.

3. Définie comme le pourcentage de temps passé au lit à dormir.

4. Chez des femmes de ≥ 55 ans et des hommes de ≥ 65 ans. Paramètres d'évaluation mesurés par polysomnographie. R Rosenberg et coll. JAMA Netw Open 2019; 2:e1918254.

5. Chez des adultes de ≥ 18 ans. Paramètres d'évaluation mesurés en fonction des registres du sommeil remplis par les patients. Non publiée; résumée sur la notice d'emballage.

notice d'emballage) a duré 6 mois et a été réalisée auprès de patients insomniaques de ≥ 18 ans. Dans les deux études, le lemborexant s'est révélé être significativement plus efficace que le placebo pour raccourcir la latence du sommeil (paramètre d'évaluation principal), améliorer l'efficacité du sommeil et réduire le temps d'éveil après l'endormissement (voir le Tableau 2). Dans l'étude SUNRISE-1, les patients sous le lemborexant ont également obtenu une amélioration significativement plus importante des mesures du sommeil que les patients sous le zolpidem ER, mais ce dernier était significativement moins efficace que le placebo pour raccourcir la latence du sommeil.

EFFETS INDÉSIRABLES – Durant les études cliniques, la somnolence/fatigue, les céphalées et les cauchemars/rêves anormaux ont été plus fréquents sous le lemborexant que sous le placebo. Des symptômes semblables à la cataplexie légère, y compris faiblesse des jambes pouvant durer jusqu'à quelques minutes, sont possibles. La paralysie du sommeil, des hallucinations hypnagogiques, un comportement complexe liés au sommeil (p. ex. marcher, conduire ou préparer et manger des aliments sans être complètement éveillé), l'aggravation de la dépression et des idées/comportements suicidaires ont été signalés. Le lemborexant n'a pas été associé à l'insomnie de rebond ni à des symptômes de sevrage après l'arrêt du traitement, mais la dépression du SNC peut persister plusieurs jours. Tout comme le suvorexant, le lemborexant est inscrit à l'annexe IV des substances contrôlées des É.-U.

Le lemborexant n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'apnée obstructive du sommeil modérée à grave. Chez les patients atteints d'un cas léger d'apnée obstructive du sommeil, le médicament n'a eu aucun effet sur l'indice apnée/hypopnée ou la saturation en oxygène pendant le sommeil.

Dans une étude d'innocuité, transversale et avec répartition aléatoire, 63 sujets en bonne santé ont reçu des doses uniques de lemborexant à 5 et 10 mg, de zolpidem ER à 6,25 mg et de placebo. On n'a observé aucune différence significative entre les groupes en ce qui concerne la capacité de se réveiller au milieu de la nuit à la suite d'un

stimulus auditif. La stabilité posturale était significativement inférieure sous les trois traitements actifs en comparaison du placebo; elle était aussi significativement inférieure sous le zolpidem par rapport au lemborexant. Le rendement à certains tests de mémoire et d'attention était réduit sous le lemborexant à 10 mg par rapport au placebo; la dose de 5 mg de lemborexant n'a pas significativement différé du placebo pour aucune de ces mesures⁵.

Dans une étude transversale, avec répartition aléatoire et à double insu, 48 sujets en bonne santé (dont 24 de ≥ 65 ans) ont subi une série de tests matinaux de conduite sur autoroute après avoir reçu une dose du soir de 7,5 mg de zopiclone, de 2,5, 5 ou 10 mg de lemborexant ou d'un placebo la veille⁶. L'aptitude à conduire ne différait pas significativement sous le lemborexant par rapport au placebo, mais en raison des variations individuelles de la réponse au médicament, la notice d'emballage du lemborexant met en garde les patients contre la possibilité d'une altération de l'aptitude à conduire le lendemain de la prise d'une dose de 10 mg. La zopiclone était associée à une altération de la capacité de conduire.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi du lemborexant chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Dans les études animales, aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été observé sous de fortes doses du médicament. Le lemborexant a été détecté dans le lait de rates qui allaitent; il faut surveiller la sédation excessive chez les nourrissons allaités des femmes sous le lemborexant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le lemborexant est principalement métabolisé par le CYP3A4. L'emploi concomitant du médicament avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évité⁷. La dose quotidienne de lemborexant ne doit pas dépasser 5 mg chez les patients qui prennent un inhibiteur faible du CYP3A4. Le lemborexant diminue les concentrations sériques des substrats du CYP2B6 tels que le bupropion. L'alcool augmente les concentrations sériques du lemborexant et le risque d'effets indésirables; il faut éviter de boire en concomitance.

Tableau 3. Quelques hypnotiques par voie orale contre l'insomnie

Médicament	Présentations	Début d'action	Durée	Dose hypnotique habituelle (adultes) ^{1,2}	Dose chez les aînés ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ¹⁶
Agonistes des récepteurs des benzodiazépines⁴							
Eszopiclone – générique <i>Lunesta</i> (Sunovion)	co. à 1, 2, 3 mg	< 30 min ⁵	intermédiaire	1-3 mg	1-2 mg	15,50 \$ 470,40	N.H.C. N.H.C.
Zaléplon – générique	caps. à 5, 10 mg	< 30 min	ultra brève	10-20 mg ⁶	5 mg ⁶	10,40	N.H.C.
Zolpidem – générique <i>Ambien</i> (Sanofi) <i>Sublinx</i> (Bausch)	co. à 5, 10 mg	< 30 min ⁵	brève	hommes : 5-10 mg femmes : 5 mg	5 mg	2,40 557,80 N.D.	35,50 \$ N.H.C. 44,70
libération prolongée – générique <i>Ambien CR</i>	co. ER à 6,25, 12,5 mg	< 30 min ⁵	intermédiaire	hommes : 6,25-12,5 mg femmes : 6,25 mg	6,25 mg	61,50 557,80	N.H.C. N.H.C.
sublingual – <i>Edluar</i> (Meda)	co. SL à 5, 10 mg	< 30 min ⁵	brève	hommes : 5-10 mg femmes : 5 mg	5 mg	374,10	N.H.C.
faible dose – générique	co. SL à 1,75, 3,5 mg	20 min ⁵	ultra brève	hommes : 3,5 mg ⁷ femmes : 1,75 mg ⁷	1,75 mg ⁷	237,10	N.H.C.
Zopiclone – générique <i>Imovane</i> (Sanofi)	co. à 3,75, 5, 7,5 mg co. à 5, 7,5 mg	< 30 min	intermédiaire ⁵	3,75-7,5 mg	3,75-5 mg	N.D. N.D.	7,40 21,20
Benzodiazépines⁸							
Bromazépam – générique	co. à 3, 6 mg	30-60 min	prolongée	3-9 mg	1,5-3 mg	N.D.	1,10
Estazolam – générique	co. à 1, 2 mg	15-60 min	intermédiaire	1-2 mg	0,5-1 mg	142,10	N.H.C.
Flurazépam – générique	caps. à 15, 30 mg	10-30 min	prolongée	15-30 mg	15 mg	15,00	3,70
Lorazépam ⁹ – générique <i>Ativan</i> (Pfizer; Bausch aux É.-U.)	co. à 0,5, 1, 2 mg	30-60 min	intermédiaire	0,5-2 mg	0,5-1 mg	2,10 800,10	1,10 1,30
Nitrazépam – <i>Mogadon</i> (AA Pharma)	co. à 5, 10 mg	30-60 min	prolongée	5-10 mg	2,5-5 mg	N.D.	4,90
Quazépam – générique <i>Doral</i> (Galt)	co. à 15 mg	30 min	prolongée	7,5-15 mg	7,5 mg	316,10 ¹⁰ 390,00 ¹⁰	N.H.C. N.H.C.
Témazépam – générique <i>Restoril</i> (AA Pharma; Mallinckrodt aux É.-U.)	caps. à 7,5, 15, 22,5, 30 mg ¹⁷	30-60 min	intermédiaire	7,5-30 mg ¹⁸	7,5-15 mg ¹⁹	124,10 885,10	N.H.C. 6,30
Triazolam – générique <i>Halcion</i> (Pfizer)	co. à 0,125, 0,25 mg ²⁰ co. à 0,25 mg	15-30 min	brève	0,125-0,25 mg	0,125-0,25 mg	88,00 83,90 ¹¹	4,00 ¹¹ N.H.C.
Agoniste des récepteurs de la mélatonine							
Ramelteon ¹² – générique <i>Rozerm</i> (Takeda)	co. à 8 mg	≤ 30 min	brève	8 mg ⁶	8 mg ⁶	184,00 389,00	N.H.C. N.H.C.
Antagonistes des récepteurs des orexines¹³							
Lemborexant – <i>Dayvigo</i> (Eisai)	co. à 5, 10 mg	< 30 min ⁵	intermédiaire	5-10 mg	5-10 mg	275,00	N.H.C.
Suvorexant – <i>Belsomra</i> (Merck)	co. à 5, 10, 15, 20 mg	30 min ⁵	intermédiaire	10-20 mg	10-20 mg	365,70	N.H.C.
Antidépresseur tricyclique							
Doxépine ¹⁴ – générique <i>Silenor</i> (Paladin; Pernix aux É.-U.)	co. à 3, 6 mg	30 min	prolongée	3-6 mg ¹⁵	3 mg ¹⁵	377,70 498,90	N.H.C. 20,10

ER : libération prolongée; SL : sublingual; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux États-Unis

- Le traitement doit être instauré à la posologie la plus faible, en particulier chez les patients ayant un faible poids corporel, qui sont âgés, ou qui reçoivent des opioïdes ou d'autres déprimeurs cardiorespiratoires ou du SNC.
- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- 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 hypnotique 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 juin 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- L'eszopiclone et le zolpidem à libération prolongée sont homologués par la FDA (ni l'un ni l'autre n'est homologué au Canada) pour le traitement de l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. Les comprimés sublinguaux de zolpidem à 1,75 et 3,5 mg (non homologués au Canada) sont homologués exclusivement dans les cas d'insomnie après un réveil au milieu de la nuit. La zaléplon (non commercialisée au Canada) et les présentations à libération immédiate et sublinguale (*Edluar*; non homologué au Canada) de zolpidem sont homologuées par la FDA contre l'insomnie d'endormissement. Les agonistes des récepteurs des benzodiazépines sont inscrits à l'annexe IV des substances contrôlées aux États-Unis. Au Canada, le zolpidem et la zopiclone sont homologuées par Santé Canada dans le traitement de l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. Les agonistes des récepteurs des benzodiazépines sont des médicaments d'ordonnance au Canada.
- L'effet pourrait être retardé si le médicament est pris avec ou immédiatement après un repas.
- Ne doit pas être pris avec ou immédiatement après un repas riche en graisses.
- Devrait être pris seulement s'il reste ≥ 4 heures avant l'heure prévue du réveil.
- L'estazolam, le flurazépam, le nitrazépam, le quazépam et le témazépam sont homologués par Santé Canada et/ou la FDA contre l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. Au Canada, le flurazépam, le nitrazépam, le témazépam et le triazolam sont homologués pour le traitement bref (en général de 7 à 10 jours) de l'insomnie; aux É.-U., le triazolam n'est homologué que pour le traitement bref de l'insomnie. La demi-vie du quazépam et de ses métabolites est prolongée, ce qui entraîne la toxicité et perturbe les performances de lendemain. Aux États-Unis, les benzodiazépines sont inscrites à l'annexe IV des substances contrôlées. Au Canada, les benzodiazépines sont inscrites à l'annexe G de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.
- Le lorazépam n'est pas homologué par la FDA contre l'insomnie. Au Canada, le bromazépam et le lorazépam ne sont pas homologués par Santé Canada dans le traitement de l'insomnie.
- Prix de 15 comprimés à 15 mg fonctionnellement sécables.
- Prix de 15 comprimés à 0,25 mg fonctionnellement sécables.
- Le ramelteon est homologué par la FDA contre l'insomnie d'endormissement.
- Homologué par la FDA contre l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. Aux États-Unis, les antagonistes des récepteurs des orexines sont inscrits à l'annexe IV des substances contrôlées.
- La doxépine est homologuée par Santé Canada et la FDA contre l'insomnie de maintien du sommeil.
- Ne doit pas être prise moins de 3 heures avant ou après un repas.
- 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 hypnotique habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2020).
- Commercialisé au Canada en capsules à 15 et 30 mg.
- La dose hypnotique habituelle chez les adultes est de 15-30 mg au Canada.
- La dose chez les personnes âgées est de 15 mg au Canada.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 0,25 mg.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée de lemborexant est de 5 mg chaque soir, à prendre immédiatement avant le coucher et ≥ 7 heures avant l'heure prévue du réveil. La dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg en fonction de la réponse et de la tolérabilité. La prise du médicament avec ou peu après un repas peut retarder l'endormissement.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ne doivent pas prendre plus de 5 mg de lemborexant par soir; le médicament n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Le lemborexant est contre-indiqué chez les patients atteints de narcolepsie.

CONCLUSION – L'antagoniste des récepteurs des orexines lemborexant (*Dayvigo*) s'est montré efficace pour traiter l'insomnie dans le cadre d'études cliniques d'une durée maximale de 6 mois. Il peut entraîner la paralysie du sommeil, des hallucinations hypnagogiques, des comportements complexes liés au sommeil et une légère cataplexie. La dose de 10 mg pourrait altérer les performances de lendemain chez certains patients. Le lemborexant n'a pas fait l'objet d'une comparaison directe avec le suvorexant (*Belsomra*), l'autre antagoniste des récepteurs des orexines homologué par la FDA. ■

1. Suvorexant (Belsomra) pour traiter l'insomnie. Lettre Médicale 2015; 38:137.
2. Médicaments contre l'insomnie chronique. Lettre Médicale 2019; 42:153.
3. CE Mahoney et coll. The neurobiological basis of narcolepsy. Nat Rev Neurosci 2019; 20:83.
4. R Rosenberg et coll. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2019; 2:e1918254.
5. P Murphy et coll. Safety of lemborexant versus placebo and zolpidem: effects on auditory awakening threshold, postural stability, and cognitive performance in healthy older subjects in the middle of the night and upon morning awakening. J Clin Sleep Med 2020; 16:765.
6. A Vermeiran et coll. On-the-road driving performance the morning after bedtime administration of lemborexant in healthy adult and elderly volunteers. Sleep 2019; 42:zsy260.
7. 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.

► Méloxicam i.v. (Anjeso) contre la douleur

La FDA a homologué *Anjeso* (Baudax Bio; non homologué au Canada), une présentation i.v. de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) méloxicam pour le traitement unique quotidien de la douleur modérée à intense chez les adultes. Le méloxicam par voie orale (*Mobic* et autres; génériques seulement au Canada), indiqué exclusivement pour le traitement de la douleur chronique liée à l'arthrose ou à la polyarthrite rhumatoïde, est commercialisé depuis 20 ans. Des présentations i.v. de kétorolac, d'ibuprofène (*Caldolor*; non homologué au Canada) et d'acétaminophène (*Acetaminophen Injection*; *Ofirmev* aux É.-U.) sont également sur le marché pour le traitement de la douleur.

MÉLOXICAM – L'efficacité et l'innocuité du méloxicam sont généralement comparables à celles des autres AINS¹. In

Résumé : Méloxicam i.v. (Anjeso)

- Homologué par la FDA pour le traitement de la douleur modérée à intense chez les adultes.
- Non homologué au Canada.
- Dans les études cliniques, l'administration unique quotidienne a significativement réduit les scores d'intensité de la douleur et l'usage de secours d'opioïdes sur 48 heures par rapport au placebo chez les adultes souffrant de douleur postopératoire modérée à intense.
- Le début d'action (2-3 heures) est retardé par rapport aux autres analgésiques i.v. non opioïdes.
- Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave.

in vitro, le méloxicam est sélectif pour la COX-2, sélectivité qui diminue avec l'augmentation de la dose. L'absorption lente du méloxicam par voie orale (T_{max} ~6,5 heures) en limite le rôle dans la gestion de la douleur aiguë. Les concentrations sériques maximales après une dose i.v. unique de 30 mg sont environ 4 fois plus élevées que celles mesurées après une dose orale de 15 mg. La demi-vie terminale de la présentation i.v. est d'environ 24 heures.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer le méloxicam i.v., la FDA s'est basée sur les résultats de deux études à double insu totalisant 420 adultes (principalement des femmes) souffrant de douleur modérée à intense après avoir subi une bunionectomie (modèle de tissu dur, étude 1) ou une abdominoplastie (modèle de tissu mou, étude 2) non urgente. Les patients ont été répartis aléatoirement au méloxicam i.v. à 30 mg ou à un placebo administrés une fois par jour pendant au maximum 3 jours (à compter du lendemain de l'intervention dans l'étude 1 et du jour de l'intervention dans l'étude 2). Des doses de secours de 5 mg d'oxycodone pouvaient être administrées toutes les 2 heures au besoin.

Comparativement au placebo, le méloxicam i.v. a entraîné une baisse statistiquement significative de la somme des scores de différence d'intensité de la douleur durant les 48 premières heures du traitement dans l'étude 1 et les 24 premières heures du traitement dans l'étude 2 (les principaux paramètres d'évaluation; les scores ont été calculés en soustrayant les scores d'intensité de la douleur mesurés à différents moments des scores initiaux). La différence entre le méloxicam i.v. et le placebo au cours des 6 dernières heures de l'intervalle posologique de 24 heures n'était pas statistiquement significative dans les deux études.

La plupart des patients sous le méloxicam i.v. ont nécessité un opioïde analgésique de secours dans les 24 heures suivant l'intervention; le délai médian avant la première dose de secours était de 1 à 2 heures. Le délai médian avant le soulagement appréciable de la douleur était de 2 heures dans l'étude 1 et de 3 heures dans l'étude 2. Les patients sous le méloxicam i.v. ont nécessité significativement moins de doses d'oxycodone sur 48 heures que les patients sous placebo (médiane de 4 c. 6 dans les deux études; moyenne des moindres carrés de 5,5 c. 7,5 dans l'étude 1 et de 5,4 c. 7,1 dans l'étude 2)^{2,3}.

EFFETS INDÉSIRABLES – Le méloxicam i.v. a été généralement bien toléré durant les études cliniques; les effets indésirables signalés chez > 2 % des patients et à un taux supérieur à celui du placebo étaient constipation, hausse de la gamma-glutamyl transférase (GGT) et anémie.

Tableau 1. Analgésiques non opioïdes injectables

Médicament	Présentations	Posologie habituelle ¹	Commentaires	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁵
Méloxicam – <i>Anjeso</i> (Baudax Bio)	flacons de 30 mg/mL	≥ 18 ans : 30 mg IV q24 h ³	▶ Administré en postopératoire dans les études cliniques⁴ ▶ Délai avant le soulagement de la douleur : 2-3 heures⁵ ▶ Effet d'épargne d'opioïdes⁵	94,00 \$	N.H.C.
Kétorolac – générique	flacons, seringues, cartouches de 15, 30 mg/mL; flacons de 60 mg/2 mL ¹⁶	18-64 ans : 30 mg IM ou IV q6h ^{3,6} ≥ 65 ans, insuffisance rénale ou < 50 kg : 15 mg IM ou IV q6h ^{3,6}	▶ Administration préopératoire contre-indiquée ▶ Délai avant le soulagement de la douleur : 30 minutes⁷ ▶ Effet d'épargne d'opioïdes⁸	10,80	17,60 \$
Ibuprofène – <i>Caldolor</i> (Cumberland)	flacons de 800 mg/8 mL; sacs prêts-à-utiliser de 800 mg/200 mL	6 mois-11 ans : 10 mg/kg IV (max. 400 mg) q4-6h ⁹ 12-17 ans : 400 mg IV q4-6h ⁹ ≥ 18 ans : 400-800 mg IV q6h ⁹	▶ Administré avant, durant ou après l'intervention dans les études cliniques ▶ Délai avant le soulagement de la douleur : 15-30 minutes¹¹ ▶ Effet d'épargne d'opioïdes^{8,12}	34,70 ¹⁰	N.H.C.
Acétaminophène – <i>Acetaminophen Injection</i> (Avir Pharma); <i>Ofirmev</i> (Mallinckrodt) aux É.-U.	flacons, sacs de 1000 mg/100 mL ¹⁷	2-12 ans ou ≥ 13 ans (< 50 kg) : 15 mg/kg IV q6h ou 12,5 mg/kg IV q4h ^{13,18} ≥ 13 ans (≥ 50 kg) : 1000 mg IV q6h ou 650 mg IV q4h ^{13,19}	▶ Administré avant, durant ou après l'intervention dans les études cliniques ▶ Délai avant le soulagement de la douleur : 27 minutes¹⁴ ▶ Effet d'épargne d'opioïdes	189,50	63,30

N.H.C. : non homologué au Canada

1. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou d'éviter d'utiliser le médicament dans les cas d'insuffisance rénale.

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

3. Bolus intraveineux de 15 secondes.

4. Dans une étude non publiée, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, le méloxicam i.v. à 30 mg une fois par jour instauré avant l'intervention (arthroplastie totale du genou) a significativement réduit la consommation d'opioïdes et a été bien toléré. (RD Berkowitz et coll. Efficacy and safety of preoperative meloxicam IV in primary total knee arthroplasty. Affiche présentée au 45^e Annual Regional Anesthesiology & Acute Pain Medicine Meeting, 23-25 avril 2020, San Francisco, CA).5. N Singla et coll. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018; 6:e1846; Pollak RA et coll. *Clin J Pain* 2018; 34:918.

6. Peut également être administré en dose i.m. unique de 60 mg (18-64 ans) ou de 30 mg (≥ 65 ans, insuffisance rénale, < 50 kg). Ne doit pas être utilisé pendant plus de 5 jours.

7. S Motov et coll. *Ann Emerg Med* 2017; 70:177. Certaines données laissent penser que l'efficacité de 10 mg de kétorolac serait semblable à celle de 15 et 30 mg.8. L Martinez et coll. *Clin Ther* 2019; 41:2612.9. La solution contenue dans les flacons doit être diluée avant la perfusion à une concentration maximale de 4 mg/mL. Les renseignements posologiques de *Caldolor* recommandent de perfuser la solution pendant 30 minutes, mais dans les études de pharmacovigilance menées auprès d'adultes, une perfusion de 5 à 10 minutes a semblé être sûre (SR Southworth et coll. *J Pain Res* 2015; 8:753).

10. Prix basé sur les flacons de 800 mg/8 mL.

11. Délai nécessaire pour soulager la douleur selon une étude ayant effectué la perfusion pendant 5 à 10 minutes (SD Bergese et coll. *Clin Ther* 2015; 37:360).12. RD Weisz et coll. *J Orthop Trauma* 2020 January 9 (epub).

13. Perfusion de 15 minutes.

14. SJ Wininger et coll. *Clin Ther* 2010; 32:2348.

15. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'un jour à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2020).

16. Commercialisé au Canada en flacons de 30 mg/mL.

17. Commercialisé au Canada en sacs de 1000 mg/100 mL.

18. Au Canada, la posologie habituelle chez les enfants de 2 à 12 ans ou de ≥ 13 ans (< 50 kg) est de 15 mg/kg i.v. toutes les 6 heures.

19. Au Canada, la posologie habituelle chez les enfants de ≥ 13 ans (≥ 50 kg) est de 1000 mg i.v. toutes les 6 heures.

Dans l'ensemble, le taux d'effets indésirables, y compris d'événements graves, était semblable dans les groupes méloxicam et placebo^{4,5}.

Tous les AINS inhibent les prostaglandines rénales, réduisent le débit sanguin rénal et causent une rétention liquidienne. Il est également possible qu'ils causent l'hypertension et l'insuffisance rénale, surtout chez les personnes âgées. Le ralentissement de la fonction rénale ou la baisse du volume intravasculaire efficace causé par un diurétique, la cirrhose ou l'insuffisance cardiaque augmente le risque de toxicité rénale induite par les AINS.

Une dyspepsie ainsi que des ulcérations, des perforations et des saignements gastro-intestinaux sont possibles avec tous les AINS. Théoriquement, les AINS dotés d'une certaine sélectivité pour la COX-2, comme le méloxicam, entraîneraient une toxicité gastro-intestinale moins marquée que les AINS moins sélectifs comme l'ibuprofène, mais aucune donnée clinique ne montre qu'ils ont moins tendance à causer des complications gastro-intestinales graves.

Les AINS sont également associés à un risque accru d'infarctus du myocarde (IM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les patients ayant subi un IM au cours de l'année précédente étaient exclus des deux études cliniques portant sur le méloxicam i.v. Tout comme les autres AINS, le méloxicam est contre-indiqué chez les patients qui subissent un pontage aorto-coronarien.

Les AINS aggravent l'asthme et causent des réactions anaphylactoïdes chez les patients sensibles à l'aspirine. L'hépatotoxicité grave et les réactions cutanées se produisent rarement.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'exposition aux AINS pendant la grossesse surtout autour de la conception est associée à un risque accru de fausse-couche⁶. La prise d'AINS au troisième trimestre de la grossesse pourrait causer la fermeture prématurée du canal artériel et l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né; ces effets semblent peu fréquents si la mère met fin au traitement de 6 à 8 semaines avant l'accouchement.

On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence de méloxicam dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Le méloxicam a été détecté dans le lait de rates qui allaitent à des concentrations supérieures à celles du plasma.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les AINS réduiraient l'efficacité des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'ECA et d'autres antihypertenseurs, et hausseraient les concentrations sériques et la toxicité du lithium et du méthotrexate. L'emploi concomitant d'AINS et de warfarine ou d'autres anticoagulants est généralement déconseillé. Le méloxicam est métabolisé par le CYP2C9; les concentrations sériques du médicament seraient supérieures chez les métaboliseurs lents du CYP2C9 et les patients sous un inhibiteur du CYP2C9 et par conséquent, ces patients seraient plus à risque d'effets indésirables⁷.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Anjeso* est conditionné en flacons à dose unique contenant 30 mg de méloxicam dans 1 mL de dispersion aqueuse. La dose recommandée est de 30 mg, administrés une fois par jour en bolus i.v. de 15 secondes. L'ajout d'un analgésique non-AINS à action brève, tel qu'un opioïde pourrait être nécessaire pour soulager adéquatement la douleur au début et à la fin de chaque intervalle posologique.

Les patients doivent être bien hydratés avant d'administrer le méloxicam i.v. afin de réduire le risque de toxicité rénale. *Anjeso* n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²), et il est contre-indiqué chez les patients atteints à la fois d'insuffisance rénale modérée à grave et de déplétion volémique.

CONCLUSION – Dans deux études cliniques, le méloxicam i.v. (*Anjeso*; non homologué au Canada) s'est révélé être plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur postopératoire modérée à intense et réduire le recours aux opioïdes. Outre l'administration unique, rien ne prouve qu'il offre un quelconque avantage contre la douleur postopératoire par rapport à l'ibuprofène et au kétorolac i.v., qui agissent plus rapidement et sont beaucoup moins coûteux. ■

1. Médicaments non opioïdes contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 41:187.
2. N Singla et coll. Efficacy and safety of intravenous meloxicam in subjects with moderate-to-severe pain following abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018; 6:e1846.
3. RA Pollak et coll. Efficacy and safety of intravenous meloxicam in patients with moderate-to-severe pain following bunionectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2018; 34:918.
4. SD Bergese et coll. A phase 3, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety of intravenous meloxicam following major surgery. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8:1062.
5. ER Viscusi et coll. Intravenous meloxicam for the treatment of moderate to severe acute pain: a pooled analysis of safety and opioid-reducing effects. *Reg Anesth Pain Med* 2019 February 7 (epub).
6. DK Li et coll. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:275.
7. 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.

► Dapagliflozine (*Farxiga*) – Nouvelle indication pour l'insuffisance cardiaque

L'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dapagliflozine (*Forxiga*; *Farxiga* aux É.-U.), initialement homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement du diabète de type 2 (DT2), puis pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) chez les adultes atteints de DT2 et de maladie cardiovasculaire (MCV) avérée ou qui présentent plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire,^{1,2} est maintenant homologué pour une troisième indication : réduire le risque de décès d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation pour IC chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (avec ou sans DT2). Il s'agit du premier inhibiteur du SGLT2 à recevoir l'homologation aux États-Unis dans cette indication (il n'est pas homologué au Canada dans cette indication).

UNE ÉTUDE CLINIQUE – L'homologation de la dapagliflozine pour cette nouvelle indication s'est appuyée sur les résultats d'une étude à double insu (DAPA-HF) réalisée auprès de 4744 patients atteints ou non de DT2, atteints d'IC de classe II à IV selon la *New York Heart Association* (NYHA) et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était ≤ 40 %. Les patients ont été répartis aléatoirement à 10 mg de dapagliflozine ou à un placebo administrés une fois par jour en plus du traitement standard de l'IC. À l'inclusion, à peine ~11 % des patients de chaque groupe prenaient l'association sacubitril/valsartan (*Entresto*), qui est maintenant recommandée plutôt qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) chez les patients atteints d'IC de classe II ou III selon la NYHA³. Après un suivi médian de 18,2 mois, l'incidence du paramètre d'évaluation principal, composé de l'aggravation de l'IC ou du décès d'origine cardiovasculaire était significativement inférieure chez les patients sous la dapagliflozine par rapport aux patients sous le placebo (voir le Tableau 1)⁴.

Tableau 1. Résultats de l'étude DAPA-HF¹

Paramètre d'évaluation	Dapagliflozine ² (n = 2373)	Placebo ² (n = 2371)
Paramètre composé (aggravation de l'IC ou décès d'origine CV) ³	16,3 %*	21,2 %
Premier événement d'aggravation de l'IC	10,0 %	13,7 %
Hospitalisation pour IC	9,7 %	13,4 %
Décès d'origine CV	9,6 %	11,5 %

*Statistiquement significatif c. placebo. CV : cardiovasculaire; IC : insuffisance cardiaque.

1. Inclut des patients atteints ou non de diabète de type 2. *JVJ McMurray et coll. N Engl J Med* 2019; 381:1995.

2. Les patients ont été répartis aléatoirement à 10 mg de dapagliflozine ou à un placebo une fois par jour en plus du traitement standard de l'IC.

3. Paramètre d'évaluation principal.

Les patients atteints d'IC de classe II selon la NYHA semblaient bénéficier davantage de l'ajout de la dapagliflozine que les patients atteints d'IC de classe III ou IV (RRI 0,63 c. 0,90). Les patients sous l'association sacubitril/valsartan à l'inclusion ont obtenu un bienfait semblable à celui observé chez les patients qui ne prenaient pas l'association (RRI 0,75 c. 0,74). Le paramètre d'évaluation principal est survenu moins fréquemment sous la

dapagliflozine que sous le placebo chez les patients atteints (20,0 c. 25,5 %) et non atteints (13,2 c. 17,7 %) de DT2⁵.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les inhibiteurs du SGLT2, dont la dapagliflozine, augmentent le risque de mycoses génitales, de déplétion volémique, d'hypotension et d'acidocétose^{6,7}. Dans l'étude DAPA-HF, l'ajout de dapagliflozine à un diurétique existant n'a pas entraîné la déplétion volémique ni l'aggravation de la fonction rénale⁴.

POSOLOGIE ET COÛT – La dose de dapagliflozine recommandée pour réduire le risque de décès d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation pour IC chez les patients atteints d'IC à fraction d'éjection réduite est de 10 mg une fois par jour. Le prix d'un traitement de 30 jours par *Farxiga* est de 86,40 \$CA⁸ (507,20 \$US⁹).

CONCLUSION – Dans une étude clinique d'envergure (DAPA-HF) ayant recruté des patients atteints ou non de DT2, l'ajout de l'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dapagliflozine (*Forxiga*; *Farxiga* aux É.-U.) au traitement standard de l'insuffisance cardiaque a réduit le risque de décès d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite. Les effets étaient semblables, que les patients soient atteints ou non de DT2. ■

1. Médicaments contre le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 43:121.
2. Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 42:186.
3. Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique. Lettre Médicale 2019; 43:1.
4. JJV McMurray et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995.
5. MC Petrie et coll. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020; 323:1353.
6. Inhibiteurs du SGLT2 et fonction rénale. Lettre Médicale 2016; 40:53.
7. En bref : acidocétose avec les inhibiteurs du SGLT2. Lettre Médicale 2015; 39:52.
8. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 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 : *AnalySource® Monthly*. 5 juin 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

▶ Mélatonine contre l'insomnie chez les enfants

Les produits en vente libre contenant de la mélatonine sont grandement utilisés comme aide au sommeil chez les enfants et les adultes.

MÉLATONINE – La mélatonine endogène régule le cycle veille-sommeil et d'autres rythmes circadiens. La synthèse et la libération de la mélatonine sont stimulées par l'obscurité et freinées par la lumière. La sécrétion commence généralement après le coucher du soleil et culmine entre 2 et 4 heures du matin, puis elle diminue progressivement¹.

Résumé : Mélatonine

- ▶ Les produits contenant de la mélatonine sont considérés comme des suppléments alimentaires; la FDA ne les a homologués dans aucune indication, et leur puissance et leur pureté sont suspectes.
- ▶ Au Canada, les produits contenant de la mélatonine sont classés comme produits de santé naturels et sont indiqués pour favoriser le sommeil chez les adultes.
- ▶ Aucune étude d'envergure et bien contrôlée n'a montré l'efficacité de la mélatonine dans le traitement de l'insomnie chez les enfants dont le développement est normal.
- ▶ L'usage quotidien améliorerait le sommeil des enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) aux prises avec l'insomnie chronique.
- ▶ La dose et l'heure d'administration optimales de la mélatonine contre l'insomnie n'ont pas été élucidées.
- ▶ L'innocuité de l'emploi prolongé de mélatonine contre l'insomnie chez les enfants est inconnue.

PRODUITS – Aux États-Unis, les produits contenant de la mélatonine sont considérés comme des suppléments alimentaires; la FDA ne les a homologués dans aucune indication. Au Canada, les produits contenant de la mélatonine sont classés comme produits de santé naturels et sont indiqués pour favoriser le sommeil chez les adultes. Comme c'est le cas pour tous les suppléments alimentaires, leur puissance et leur pureté sont suspectes. Une étude ayant analysé 31 suppléments de mélatonine a révélé que la teneur des produits variait de -83 à +478 % de la teneur indiquée sur l'étiquette, que les différents lots d'un même produit variaient de 465 % et que 8 des suppléments contenaient de la sérotonine².

Deux produits contenant de la mélatonine à libération immédiate attestés par l'*U.S. Pharmacopeia* (USP), fabriqués par Nature Made (3 et 5 mg) et Natrol (5 mg), sont commercialisés aux États-Unis, mais ne sont pas homologués au Canada. Puisqu'au Canada, les produits de santé naturels doivent obtenir une licence de mise en marché, leurs fabrication, étiquetage et emballage sont réglementés, et donc l'attestation USP a moins d'importance. Les minicomprimés à 1 et 5 mg de mélatonine à libération prolongée (PedPRM; *Slenyto*; non homologués au Canada) sont commercialisés dans l'Union européenne pour traiter l'insomnie chez les enfants de 2 à 18 ans atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA).

TRAITEMENT STANDARD – Jusqu'à 50 % des enfants normaux présentent des troubles du sommeil, qui disparaissent souvent avec l'âge. Jusqu'à 80 % des enfants atteints d'un TSA ou du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) font face à des difficultés du sommeil, possiblement liées à des perturbations du rythme circadien ou aux effets indésirables des stimulants³.

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et une bonne hygiène du sommeil dont le contrôle des stimuli (p. ex. restriction du temps d'écran une heure avant le coucher), la restriction du sommeil (pas de sieste) et un réveil prévu (pas de grasse matinée) sont recommandés en première intention pour traiter l'insomnie chez les enfants normaux et atteints d'un trouble neurodéveloppemental tel que le TSA et le TDAH^{4,5}. Santé Canada et la FDA n'ont homologué aucun médicament contre l'insomnie chez les enfants.

EFFICACITÉ – La qualité des études cliniques portant sur la mélatonine chez les enfants est limitée par l'hétérogénéité des préparations, des doses et de l'heure d'administration.

Aucune étude d'envergure, avec répartition aléatoire et bien contrôlée n'a montré l'efficacité de la mélatonine dans le traitement de l'insomnie chez les enfants dont le développement est normal.

Dans une étude de 4 semaines, 40 enfants d'école primaire aux prises avec l'insomnie chronique (11 d'entre eux sous le méthylphénidate contre le TDAH) ont été répartis aléatoirement à 5 mg de mélatonine ou à un placebo administrés à 18 heures. Chez les enfants sous la mélatonine, le délai moyen avant l'endormissement (consigné dans un journal) était 63 minutes plus court que le délai au début de l'étude, et la durée totale du sommeil était prolongée de 41 minutes, alors qu'aucun changement de l'un ou l'autre des paramètres n'a été observé chez les enfants sous le placebo⁶.

Une revue systématique de 19 études avec répartition aléatoire et contrôlées ayant porté sur la mélatonine administrée pour un problème chronique de sommeil à des enfants et des adolescents, dont beaucoup étaient atteints d'un TSA ou de TDAH, a révélé que la mélatonine raccourcissait la latence du sommeil (de 11 à 51 minutes), prolongeait la durée du sommeil (de 14 à 68 minutes) et réduisait la durée d'éveil après l'endormissement (de 12 à 43 minutes), mais ne réduisait pas le nombre de réveils par nuit. La mélatonine améliorait le sommeil de façon plus marquée chez les enfants atteints d'un trouble neurodéveloppemental⁷.

Dans une étude avec répartition aléatoire et contrôlée de 13 semaines menée auprès de 125 enfants de 2 à 17 ans atteints d'un TSA et de trouble du sommeil réfractaire à une intervention comportementale, le traitement par PedPRM (2-5 mg 30 à 60 minutes avant le coucher) a raccourci de 25 minutes la latence du sommeil et a prolongé de 32 minutes la durée totale du sommeil par rapport au placebo. La somnolence diurne était plus fréquente sous le PedPRM que sous le placebo⁸. Deux études d'innocuité consécutives menées en mode ouvert ont ajouté une dose de 10 mg; pendant 2 ans, le PedPRM a continué d'être efficace et bien toléré, et les variations du poids, de la taille, de l'indice de masse corporelle et des stades de Tanner de la puberté sont demeurées dans les limites normales pour l'âge^{9,10}.

EFFETS INDÉSIRABLES – L'emploi à court terme de mélatonine semble être sans danger. Les effets indésirables étaient somnolence du lendemain, intensification de l'énurésie, céphalées, étourdissements, diarrhées et éruptions cutanées. L'innocuité de l'emploi prolongé de mélatonine chez les enfants est inconnue. La mélatonine exogène peut supprimer l'axe gonadotrope chez les mammifères et est associée à un retard pubertaire, possiblement en empêchant le déclin du taux nocturne de mélatonine qui survient au début de la puberté^{11,12}.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La mélatonine est métabolisée par et inhibe le CYP1A2. Les médicaments qui inhibent le CYP1A2, tels que la fluvoxamine augmenteraient les concentrations sériques de mélatonine et peut-être ses effets indésirables. Les concentrations sériques des substrats du CYP1A2, comme la caféine seraient accrues si la mélatonine est prise en concomitance¹³.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – L'administration de 0,1 à 0,3 mg de mélatonine pendant la journée à de jeunes adultes augmente les concentrations plasmatiques de l'hormone jusque dans la plage normalement observée la nuit; les doses de 1 à 10 mg utilisées pour favoriser le

sommeil chez les enfants dans le cadre des études cliniques permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques 5 à 50 fois plus élevées¹⁴. La nécessité d'administrer des doses si élevées ainsi que l'heure optimale d'administration n'ont pas été établies. La demi-vie de la mélatonine à libération immédiate est d'environ 40 minutes. La monographie des deux suppléments de mélatonine à libération immédiate attestés par l'USP recommande de les prendre 20 à 30 minutes (Natrol) ou 1 heure (Nature Made) avant le coucher.

CONCLUSION – La mélatonine semble être du moins un peu efficace pour traiter les troubles chroniques du sommeil chez les enfants atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA) ou du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), mais la dose et l'heure d'administration optimales n'ont pas été élucidées. Les données étayant la mélatonine chez les enfants dont le développement est normal sont limitées et son innocuité prolongée est inconnue. ■

1. S Tordjman et coll. Melatonin: pharmacology, functions, and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15:434.
2. LAE Erland et PK Saxena. Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:275.
3. KA Carter et coll. Common sleep disorders in children. *Am Fam Physician* 2014; 89:368.
4. AW Buckley et coll. Practice guideline: treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020; 94:392.
5. NL Phillips et coll. Behavioral interventions for sleep disturbances in children with neurological and neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep* 2020 March 12 (epub).
6. MG Smits et coll. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001; 16:86.
7. MS McDonagh et coll. Pharmacologic treatments for sleep disorders in children: a systematic review. *J Child Neurol* 2019; 34:237.
8. P Gringras et coll. Efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56:948.
9. A Maras et coll. Long-term efficacy and safety of pediatric prolonged-release melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2018; 28:699.
10. BA Malow et coll. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020 Jan 23 (epub).
11. A Bofo et coll. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep* 2019; 11:1.
12. TC Zwart et coll. Long-term melatonin therapy for adolescents and young adults with chronic sleep onset insomnia and late melatonin onset: evaluation of sleep quality, chronotype, and lifestyle factors compared to age-related randomly selected population cohorts. *Healthcare (Basel)* 2018; 6:23.
13. 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.
14. AB Dollins et coll. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1824.

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.

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 efficacy and safety of lemborexant (*Dayvigo*) for treatment of insomnia.
2. Discuss the efficacy and safety of IV meloxicam (*Anjeso*) for treatment of moderate to severe pain.
3. Review the evidence supporting approval of dapagliflozin (*Farxiga*) for use in patients with heart failure with reduced ejection fraction.
4. Describe the efficacy and potential risks of melatonin use in children with insomnia.

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 1601 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #121-130 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

Lemborexant (Dayvigo) for Insomnia

1. In clinical trials, the 5-mg dose of lemborexant has not been shown to:
 - a. decrease sleep latency
 - b. increase total sleep time
 - c. impair next-day driving performance
 - d. all of the above
2. Which of the following has been reported with lemborexant?
 - a. withdrawal effects after discontinuation
 - b. transient leg weakness
 - c. rebound insomnia
 - d. all of the above

IV Meloxicam (Anjeso) for Pain

3. In addition to meloxicam, which of the following analgesics are available for IV administration?
 - a. ibuprofen
 - b. ketorolac
 - c. acetaminophen
 - d. all of the above
4. In clinical trials, IV meloxicam improved pain intensity scores more than:
 - a. placebo
 - b. IV morphine
 - c. oral oxycodone
 - d. oral meloxicam
5. IV meloxicam:
 - a. has a delayed onset of action compared to other IV NSAIDs
 - b. is administered once daily
 - c. is not recommended for use in patients with moderate to severe renal impairment
 - d. all of the above

Dapagliflozin (Farxiga) – A New Indication for Heart Failure

6. Dapagliflozin is FDA-approved to reduce the risk of hospitalization for heart failure in patients with:
 - a. type 2 diabetes and established cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors
 - b. type 2 diabetes and heart failure with reduced ejection fraction
 - c. heart failure with reduced ejection fraction who do not have type 2 diabetes
 - d. all of the above
7. SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin, can:
 - a. increase systolic blood pressure
 - b. cause weight gain
 - c. cause volume depletion
 - d. all of the above

Melatonin for Insomnia in Children

8. Which of the following drugs has been approved by the FDA for treatment of insomnia in children?
 - a. ramelteon
 - b. diphenhydramine
 - c. suvorexant
 - d. none of the above
9. Evidence supporting use of melatonin for treatment of sleep disorders in pediatric patients is strongest in:
 - a. developmentally normal children
 - b. children with autism spectrum disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder
 - c. children with occasional middle-of-the-night awakening
 - d. children >12 years old
10. Adverse effects of short-term use of melatonin include:
 - a. complex sleep behavior
 - b. decreased enuresis
 - c. next-day drowsiness
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-601-H01-P; Release: June 29, 2020, Expire: June 29, 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 ADJONCTES:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJONCTE 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 INTÉRIEURE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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