

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 21

8 février 2021

ML
1615

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19	p. 161
Baloxavir (<i>Xofluza</i>) pour la prophylaxie post-exposition de la grippe	p. 162
Opicapone (<i>Ongentys</i>) – Un inhibiteur de la COMT contre la maladie de Parkinson	p. 163
Vaporisateur nasal de métopropramide (<i>Gimoti</i>) dans les cas de gastroparésie diabétique	p. 165
En bref - Un timbre d'asénapine (<i>Secuado</i>) pour le traitement de la schizophrénie	p. 167

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° 21 (ML 1615)

8 février 2021

ML
1615

DANS CE NUMÉRO

Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19.....	p. 161
Baloxavir (<i>Xofluza</i>) pour la prophylaxie post-exposition de la grippe.....	p. 162
Opicapone (<i>Ongentys</i>) – Un inhibiteur de la COMT contre la maladie de Parkinson.....	p. 163
Vaporisateur nasal de métopropramide (<i>Gimoti</i>) dans les cas de gastroparésie diabétique.....	p. 165
En bref - Un timbre d'asénapine (<i>Secuado</i>) pour le traitement de la schizophrénie.....	p. 167

▶ Santé Canada et la FDA autorisent le vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19

La FDA a délivré une autorisation d'urgence pour le vaccin à base d'ARNm de Pfizer-BioNTech en prévention de la COVID-19 chez les personnes de ≥ 16 ans. Au Canada, un arrêté d'urgence autorise l'utilisation du vaccin chez les personnes de ≥ 16 ans⁸.

ÉTUDE CLINIQUE – L'autorisation d'urgence s'appuyait principalement sur une étude à double insu dans le cadre de laquelle 43 548 sujets de ≥ 16 ans ont été répartis aléatoirement selon un rapport 1:1 à 30 μg du vaccin de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) ou à un placebo à 0 et 3 semaines. Huit cas de COVID-19 sont apparus ≥ 7 jours après la deuxième dose chez les sujets non préalablement infectés par le SRAS-CoV-2 ayant reçu le vaccin, comparativement à 162 cas chez les patients ayant reçu le placebo; le taux d'efficacité du vaccin était de 95 %. Chez les personnes de ≥ 65 ans, le taux d'efficacité du vaccin était de 94 %. Un cas de COVID-19 grave est survenu après la première dose chez 1 sujet ayant reçu le vaccin et chez 9 sujets ayant reçu le placebo¹.

EFFETS INDÉSIRABLES – Douleur au point d'injection, fatigue, frissons, céphalées, douleurs musculaires et articulaires, fièvre, et diarrhée étaient fréquents après l'administration du vaccin. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont manifestés plus fréquemment après la deuxième dose. Par rapport aux jeunes personnes ayant reçu le vaccin, les personnes âgées ont en général signalé moins d'effets indésirables et ceux-ci étaient plus légers. Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés étaient fatigue, céphalées, douleurs musculaires et frissons¹.

L'adénopathie est survenue plus souvent chez les personnes ayant reçu le vaccin (0,3 c. < 0,1 % avec le placebo). Quatre cas de paralysie de Bell ont été signalés dans le groupe des personnes vaccinées; une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Des cas d'anaphylaxie et de réactions anaphylactoïdes ont été signalés avec les vaccins de Pfizer-BioNTech et de Moderna contre la COVID-19; une analyse effectuée par les CDC des effets indésirables après l'administration des $\sim 1,9$ million premières doses du vaccin de Pfizer-BioNTech a évalué le taux d'anaphylaxie à 11,1 par million de doses². Les experts ont avancé que le polyéthylène glycol (PEG), présent dans les deux vaccins, serait la cause de ces réactions. Aux États-Unis et au Canada,

Tableau 1. Vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19¹

Présentation	Flacons multidoses de vaccin non dilué
Posologie	30 μg aux semaines 0 et 3
Efficacité	95 % (94 % chez les sujets de ≥ 65 ans) ²
Effets indésirables graves ³	Fatigue (4,6 %), céphalées (3,2 %), douleurs musculaires (2,2 %), frissons (2,1 %)
Conservation	Au supercongélateur (c.-à-d. à très basse température) ou temporairement dans des conteneurs isolants remplis de glace sèche

1. FDA. Fact sheet for healthcare providers. Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessible à : <https://bit.ly/37FX1NG>. Consulté le 17 décembre 2020.
2. Chez des sujets jamais infectés par le SRAS-CoV-2. Comprend les cas apparus ≥ 7 jours après la deuxième dose.
3. Incidence des effets indésirables graves après la deuxième dose.

les deux vaccins sont contre-indiqués chez les personnes qui présentent des antécédents de réaction allergique immédiate ou grave à une dose précédente d'un vaccin à base d'ARNm ou à l'un de ses composants, y compris le PEG. Aux États-Unis, les deux vaccins sont également contre-indiqués chez les personnes qui présentent des antécédents de réaction allergique immédiate au polysorbate, qui est structurellement relié au PEG. Le traitement médical approprié des réactions allergiques doit être à portée de main après l'administration d'un vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19. Les patients recevant le vaccin qui présentent tout antécédent de réaction allergique immédiate à un vaccin ou à un traitement injectable ou tout antécédent d'anaphylaxie doivent être placés en observation pendant 30 minutes après la vaccination; les autres personnes doivent être placées en observation pendant 15 minutes après la vaccination^{9,13,14}.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les femmes enceintes atteintes de la COVID-19 sont exposées à un risque accru de morbidité et de mortalité. Selon Santé Canada et la FDA, les données sur le vaccin de Pfizer-BioNTech sont insuffisantes pour éclairer le risque lié au vaccin pendant la grossesse. Il n'existe aucune donnée sur les effets du vaccin sur le nourrisson allaité ou la production de lait³. L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommande de ne pas refuser le vaccin aux femmes enceintes ou qui allaitent qui sont admissibles à la vaccination⁴.

ENTREPOSAGE ET ADMINISTRATION – Le vaccin de Pfizer-BioNTech est conditionné dans des flacons multidoses congelés. Aux États-Unis, Pfizer livre le vaccin directement aux points de service dans des conteneurs isolants à température contrôlée.

Au Canada, le gouvernement fédéral supervise la distribution et la coordination du vaccin¹⁰. À leur arrivée, les flacons doivent être transférés du conteneur à un congélateur à très basse température (-80 °C à -60 °C). Les flacons peuvent également être laissés dans les conteneurs isolants pendant 30 jours, la glace sèche périodiquement renouvelée pour maintenir une température d'entreposage de -70 °C ± 10 °C. Avant d'être préparé et injecté, le vaccin peut être décongelé dans un réfrigérateur standard pendant ≤ 5 jours ou à température ambiante pendant ≤ 2 heures; les doses décongelées ne doivent pas être recongelées. Le contenu de chaque flacon doit ensuite être dilué dans 1,8 mL de solution saline pour permettre d'administrer cinq doses de 0,3 mL. Si un flacon contient suffisamment de liquide après dilution pour administrer plus de 5 doses complètes, ces doses supplémentaires peuvent être utilisées, mais le résidu de plusieurs flacons ne doit pas être mélangé pour former une dose complète du vaccin. Une fois dilué, le produit doit être entreposé entre 2 et 25 °C et utilisé dans les 6 heures. Les flacons doivent être placés à l'abri de la lumière en tout temps avant leur utilisation^{3,5}.

PRIORITÉ EN MATIÈRE D'IMMUNISATION – L'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) des CDC recommande d'immuniser d'abord les travailleurs de la santé et les résidents des établissements de soins de longue durée. Les recommandations concernant les priorités en matière de vaccination seront finalisées aux prochaines réunions de l'ACIP⁶. Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation recommande que les résidents et le personnel des établissements de soins de longue durée, les personnes de > 70 ans, les travailleurs de la santé et les adultes des communautés autochtones soient dans le premier groupe à recevoir le vaccin¹¹.

Les CDC ont demandé aux États et aux gouvernements locaux d'élaborer des plans de vaccination pour les différentes phases d'approvisionnement. Les vaccins seront généralement distribués aux États et aux autres gouvernements locaux en fonction de leur population. Les gouverneurs des États et les départements de santé seront chargés d'interpréter les directives de l'ACIP et de déterminer où le vaccin doit être expédié et qui le recevra⁷. Le plan canadien d'immunisation prévoit que les gouvernements provinciaux et territoriaux sont responsables d'assurer l'immunisation de leur population¹². ■

1. FP Polack et coll. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020 Dec 10 (epub).
2. CDC. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine – United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021 January 6 (epub).
3. FDA. Fact sheet for health care providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessible à : <https://bit.ly/37fX1NG>. Consulté le 17 décembre 2020.
4. ACOG. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. December 13, 2020. Accessible à : <http://bit.ly/2Kt7AnS>. Consulté le 17 décembre 2020.
5. Pfizer. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine U.S. distribution fact sheet. November 20, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/37bL6zw>. Consulté le 17 décembre 2020.
6. CDC Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP presentation slides: December 2020 meeting. December 1, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/37wZx1f>. Consulté le 17 décembre 2020.
7. CDC. COVID-19 vaccination program interim playbook for jurisdiction operations – October 29, 2020. Version 2.0. Accessible à : <https://bit.ly/37S1p63>. Consulté le 17 décembre 2020.
8. Santé Canada. Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (tozinaméran). Accessible à : <http://bit.ly/37x9UDm>. Consulté le 21 décembre 2020.

9. Santé Canada. Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech : recommandations de Santé Canada pour les personnes qui ont de graves allergies. Accessible à : <http://bit.ly/3rcXnwt>. Consulté le 21 décembre 2020.
10. Pfizer Canada ULC. Foire aux questions sur le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Accessible à : <https://www.cvdvaccine.ca/fr/faqs>. Consulté le 21 décembre 2020.
11. Santé Canada. Orientations sur l'administration prioritaire des premières doses du vaccin contre la COVID-19. Accessible à : <http://bit.ly/37zL5Ln>. Consulté le 21 décembre 2020.
12. Health Canada. Canada's COVID-19 immunization plan: saving lives and livelihoods. Accessible à : <https://bit.ly/3pf3D5n>. Consulté le 21 décembre 2020.
13. NACI. Recommendations on the use of COVID-19 vaccines. December 23, 2020. Accessible à : <http://bit.ly/3nqwrXg>. Consulté le 8 janvier 2021.
14. CDC. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. January 6, 2021. Accessible à : <http://bit.ly/38i7CIH>. Consulté le 7 janvier 2021.

Baloxavir (*Xofluza*) pour la prophylaxie post-exposition de la grippe

L'inhibiteur de la polymérase acide endonucléase par voie orale baloxavir marboxil (*Xofluza* – Genentech; homologué, mais pas commercialisé au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour la prophylaxie post-exposition de la grippe chez les patients de ≥ 12 ans. Le baloxavir est également homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients de ≥ 12 ans¹. Deux inhibiteurs de la neuraminidase sont homologués par Santé Canada et la FDA pour la prophylaxie de la grippe : l'oseltamivir (*Tamiflu* et génériques) chez les patients de ≥ 1 an, et le zanamivir (*Relenza*) chez les patients de ≥ 7 ans (≥ 5 ans aux É.-U.)². Contrairement à l'oseltamivir et au zanamivir, le baloxavir n'est pas homologué par la FDA pour la prophylaxie préexposition de la grippe lors des éclosions en établissement ou dans la communauté.

CHIMIOPROPHYLAXIE – La prophylaxie post-exposition par l'oseltamivir, le zanamivir ou le baloxavir doit être envisagée chez les personnes à risque accru de complications grippales (voir le Tableau 1) qui n'ont pas reçu le vaccin antigrippal cette saison, l'ont reçu au cours des deux semaines précédentes ou pourraient ne pas répondre au vaccin, comme les personnes immunodéprimées. La prophylaxie n'est pas recommandée chez les personnes en bonne santé ayant été exposées à la grippe ou lorsque plus de 48 heures se sont écoulées depuis l'exposition³.

ÉTUDE CLINIQUE – Santé Canada et la FDA ont appuyé l'homologation du baloxavir pour la prophylaxie post-exposition sur une étude avec répartition aléatoire et à double insu comptant 607 patients de ≥ 12 ans qui étaient des contacts familiaux de personnes

Tableau 1. Personnes à risque accru de complications de la grippe

- ▶ Enfants < 5 ans (les enfants < 2 ans sont les plus à risque)
- ▶ Patients < 19 ans sous traitement prolongé par l'aspirine ou des médicaments contenant des salicylés
- ▶ Adultes ≥ 65 ans
- ▶ Patients extrêmement obèses (IMC ≥ 40)
- ▶ Femmes enceintes ou ≤ 2 semaines après l'accouchement
- ▶ Personnes d'origine amérindienne ou autochtone de l'Alaska
- ▶ Résidents de centres de soins infirmiers ou d'autres établissements de soins prolongés
- ▶ Patients immunodéprimés ou atteints de maladies chroniques (p. ex. asthme, diabète)

Tableau 2. Médicaments pour la chimioprophylaxie de la grippe

Médicament	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁵
Inhibiteurs de la neuraminidase			
Oseltamivir – générique <i>Tamiflu</i> (Genentech)	1-12 ans : 30-75 mg ² PO 1 f.p.j. x 7 jours ⁶	53,70 \$ 106,30	10,40 \$ 44,30
	≥ 13 ans : 75 mg PO 1 f.p.j. ³ x 7 jours ⁶		
Zanamivir – <i>Relenza</i> (GSK)	≥ 5 ans ⁷ : 10 mg par inh. orale 1 f.p.j. x 7 jours ⁶	59,00	40,60
Inhibiteur de la polymérase acide endonucléase			
Baloxavir marboxil ⁸ – <i>Xofluza</i> (Genentech)	≥ 12 ans (40-< 80 kg) : 40 mg PO une fois ⁴ ≥ 12 ans (≥ 80 kg) : 80 mg PO une fois ⁴	150,00	N.H.C.

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

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une prophylaxie chez un adulte; le prix de l'oseltamivir indiqué est pour les capsules; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source: AnalySource® Monthly. 5 décembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Posologies approuvées par Santé Canada et la FDA chez les enfants de 1 à 12 ans : ≤ 15 kg : 30 mg; de > 15 à 23 kg : 45 mg; de > 23 à 40 kg : 60 mg; > 40 kg : 75 mg. Posologie chez les enfants de < 1 an : 3 mg/kg p.o. une fois par jour (hors indication).
- Ajustement de la posologie de l'oseltamivir selon la fonction rénale chez les adultes et les enfants de > 40 kg (recommandé par les CDC) : ClCr 31-60 mL/min : 30 mg 1 f.p.j.; ClCr 11-30 mL/min : 30 mg tous les deux jours; hémodialyse (HD) : 30 mg après une séance sur deux (la dose initiale peut être administrée avant le début de la séance); dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC) : 30 mg une fois par semaine après l'échange; insuffisance rénale terminale sans HD : non recommandé.
- La dose de 40 mg doit être administrée en deux comprimés à 20 mg. La dose de 80 mg est administrée en deux comprimés à 40 mg.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une prophylaxie (10 jours) chez un adulte en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).
- La durée de la chimioprophylaxie recommandée par l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada est de 10 jours.
- Homologué au Canada exclusivement chez les enfants de ≥ 7 ans.
- Non homologué au Canada en chimioprophylaxie.

grippées. Ces patients ont reçu une dose unique de baloxavir (40 ou 80 mg, en fonction du poids) ou un placebo. Chez 73 % des contacts, le médicament a été administré moins de 24 heures suivant l'apparition des symptômes chez le sujet de référence. Une grippe confirmée en laboratoire (paramètre d'évaluation principal) est survenue significativement moins fréquemment sous le baloxavir que sous le placebo (1,9 c. 13,6 %)⁴.

EFFETS INDÉSIRABLES – Le baloxavir semble causer moins de nausées et de vomissements que l'oseltamivir. Comme c'est le cas pour l'oseltamivir et le zanamivir, il est associé à des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie. Des événements neuropsychiatriques ont également été rapportés, mais une relation de cause à effet n'a pas été établie.

RÉSISTANCE – Des substitutions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au baloxavir se sont produites à la suite de traitements à dose unique². Il est indispensable d'utiliser judicieusement le médicament afin d'éviter une résistance généralisée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Les patients de ≥ 12 ans de 40 à < 80 kg doivent prendre une seule dose de 40 mg (deux comprimés à 20 mg) de *Xofluza*; pour les patients de ≥ 80 kg, une dose unique de 80 mg (deux comprimés à 40 mg) est recommandée. Le médicament ne doit pas être pris avec des produits laitiers, des boissons enrichies de calcium ou des laxatifs, antiacides ou suppléments oraux contenant des cations polyvalents.

CONCLUSION – Une dose unique de baloxavir (*Xofluza*; homologué au Canada exclusivement pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée, mais non commercialisé)

est désormais une option homologuée par la FDA pour la prophylaxie post-exposition de la grippe chez les personnes de ≥ 12 ans. Le médicament est bien toléré, mais une résistance pourrait apparaître à l'emploi généralisé. La prophylaxie post-exposition n'est pas recommandée chez les personnes en bonne santé ou lorsque plus de 48 heures se sont écoulées depuis l'exposition. ■

- Baloxavir marboxil (*Xofluza*) dans le traitement de la grippe. Lettre Médicale 2019; 42:145.
- Antiviraux pour le traitement de la grippe 2020-2021. Lettre Médicale 2020; 44:121.
- CDC. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. November 30, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/34iCy9x>. Consulté le 17 décembre 2020.
- H Ikematsu et coll. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. N Engl J Med 2020; 383:309.

Opicapone (*Ongentys*) - Un inhibiteur de la COMT contre la maladie de Parkinson

La FDA a homologué l'inhibiteur périphérique, réversible de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) opicapone (*Ongentys* – Neurocrine; non homologué au Canada) pour administration orale en appoint à l'association carbidopa/lévodopa chez les adultes atteints de maladie de Parkinson (MP) qui subissent des épisodes d'épuisement de l'effet du traitement. Il s'agit du troisième inhibiteur de la COMT à recevoir l'homologation dans cette indication; la tolcapone (*Tasmar* et génériques; non homologué au Canada) et l'entacapone (*Comtan* et génériques) ont déjà été homologués. L'opicapone est commercialisée en Europe depuis 2016.

TRAITEMENT STANDARD – La lévodopa associée à la carbidopa est le traitement le plus efficace des symptômes moteurs de la MP, mais avec le temps, l'effet raccourci avec chaque dose (dissipation de l'effet), ce qui fait que les symptômes tels que tremblements et bradykinésie réapparaissent (épuisement de l'action). Une augmentation de la dose de lévodopa est utile, mais peut causer la dyskinésie pendant la durée d'action du médicament. Les autres options pour réduire les périodes

Résumé : Opicapone (*Ongentys*)

- Inhibiteur périphérique de la COMT par voie orale homologué par la FDA en appoint à l'association carbidopa/lévodopa chez les adultes atteints de maladie de Parkinson qui subissent des épisodes d'épuisement de l'effet du médicament.
- Non homologué au Canada.
- Dans deux études cliniques, l'opicapone a significativement raccourci d'environ une heure l'épuisement de l'effet par rapport au placebo. Dans l'une des études, elle a aussi significativement prolongé la durée d'action du médicament sans dyskinésie gênante.
- L'efficacité de l'opicapone est comparable à celle de l'entacapone.
- L'effet indésirable le plus fréquent de l'opicapone dans les études cliniques était la dyskinésie. Somnolence, hallucinations, comportements psychotiques et troubles du contrôle des impulsions sont également survenus.
- L'opicapone semble causer moins de diarrhée que l'entacapone, elle n'est pas liée à la décoloration de l'urine et, contrairement à la tolcapone, n'a pas été associée à l'hépatotoxicité.
- L'opicapone est contre-indiquée avec les inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO).
- L'opicapone est administrée une fois par jour.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur de la COMT périphérique
Présentation	Capsules à 25 et 50 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max}	2 heures
Métabolisme	Sulfatation (principalement), glucuronidation, méthylation, réduction, et conjugaison au glutathion
Élimination	Selles (70 %), air expiré (20 %), urine (5 %)
Demi-vie	1-2 heures (l'inhibition enzymatique est plus longue; > 65 % de l'inhibition de la S-COMT persiste durant l'intervalle posologique de 24 heures)
COMT : catéchol-O-méthyltransférase	

d'épuisement de l'action sont l'administration plus fréquente de carbidopa/lévodopa, l'emploi de présentations à libération prolongée de carbidopa/lévodopa (*Rytary*; non homologué au Canada) et l'ajout d'un agoniste dopaminergique, d'un inhibiteur de la COMT, d'un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) ou de l'antagoniste des récepteurs A_{2A} de l'adénosine istradéylline (*Nourianz*; non homologué au Canada)¹⁻³.

L'apomorphine⁴ sous-cutanée (*Movapo*; *Apokyn* aux É.-U.) ou sublinguale (*Kynmobi*) ou une poudre sèche de lévodopa à inhaler (*Inbrija*; non homologuée au Canada)⁵ peuvent être utilisées au besoin en traitement de secours des épisodes d'épuisement de l'effet du médicament.

INHIBITEURS DE LA COMT – L'entacapone agit en périphérie et est efficace pour raccourcir d'environ une heure l'épuisement de l'effet quotidien, améliorer les scores moteurs et réduire les besoins en lévodopa chez les patients qui présentent des fluctuations motrices. Elle cause fréquemment la diarrhée (parfois sévère) et est associée aux colites. Une décoloration de l'urine a également été signalée. La tolcapone, qui inhibe à la fois la COMT périphérique et centrale, est plus efficace que l'entacapone, mais elle est associée à l'hépatotoxicité mortelle; elle est donc réservée aux patients qui n'ont pas répondu à l'entacapone ou aux autres traitements d'appoint.

MODE D'ACTION – La lévodopa est métabolisée en périphérie par la dopa-décarboxylase et la COMT; lorsque la carbidopa empêche la décarboxylation de la lévodopa, la COMT devient sa principale enzyme de métabolisation. Les inhibiteurs de la COMT prolongent la demi-vie de la lévodopa en empêchant sa dégradation par la COMT.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de l'opicapone par la FDA était basée sur deux études avec répartition aléatoire et à double insu (BIPARK-1 et 2) de 14-15 semaines menées auprès de patients atteints de MP sous lévodopa qui présentaient des fluctuations motrices en fin de dose avec durée totale moyenne d'éveil en période d'épuisement de l'effet de ≥ 1,5 heure. Dans l'étude BIPARK-1, 600 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir, avec chaque dose de lévodopa, l'une des trois doses d'opicapone (5, 25 ou 50 mg) une fois par jour, 200 mg d'entacapone ou un placebo⁶. Dans l'étude BIPARK-2, 427 patients ont été répartis aléatoirement à l'une des 2 doses d'opicapone (25 ou 50 mg) une fois par jour ou à un placebo⁷. Les patients des deux études recevaient aussi la lévodopa ainsi qu'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase tel que la carbidopa; la plupart des patients prenaient également d'autres médicaments contre la MP.

Dans les deux études, la dose de 50 mg d'opicapone a significativement raccourci d'environ une heure la durée d'épuisement de l'effet (paramètre d'évaluation principal) par rapport au placebo. L'opicapone était non inférieure à l'entacapone dans l'étude BIPARK-1. Le prolongement absolu de l'action du médicament sans dyskinésie gênante par rapport au départ était plus marqué sous la dose de 50 mg d'opicapone que sous le placebo dans l'étude BIPARK-1 (également d'environ 1 heure), mais pas dans l'étude BIPARK-2 (voir le Tableau 3).

Durant la phase de prolongation ouverte d'un an des deux études, le raccourcissement des périodes d'épuisement de l'effet s'est maintenu chez les patients qui ont poursuivi le traitement par l'opicapone à raison de 50 mg⁸.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études BIPARK, l'effet indésirable le plus fréquemment lié à l'opicapone à 50 mg était la dyskinésie (20 c. 6 % sous le placebo). Les autres effets indésirables fréquents étaient constipation, hausse du taux sérique de créatine kinase, hypotension/syncope et perte

Tableau 2. Inhibiteurs de la COMT contre la maladie de Parkinson

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁷
Entacapone – générique <i>Comtan</i> (Novartis)	co. à 200 mg	200 mg avec chaque dose de carbidopa/lévodopa (max. 8 co./jour)	259,20 \$ 693,90 ³	36,10 \$ 159,90
Carbidopa/lévodopa/entacapone – générique <i>Stalevo</i> (Novartis)	co. à 12,5/50/200, 18,75/75/200, 25/100/200, 31,25/125/200, 37,5/150/200, 50/200/200 mg ⁸	300-1500 mg de lévodopa/jour, fractionnés	272,10 688,20	N.H.C. 165,90
Opicapone – <i>Ongentys</i> (Neurocrine)	caps. à 25, 50 mg	50 mg 1 f.p.j. au coucher ⁴	590,00	N.H.C.
Tolcapone ⁵ – générique <i>Tasmar</i> (Bausch Health)	co. à 100 mg	100 mg 3 f.p.j. ⁶	6212,80 10 668,50	N.H.C. N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. fois par jour; COMT : catéchol-O-méthyltransférase

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

2. 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; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

3. Prix de 90 comprimés.

4. Il faut éviter de consommer des aliments pendant 1 heure avant et au moins 1 heure après la prise d'opicapone.

5. La tolcapone est associée à la toxicité hépatique mortelle. Elle doit être utilisée seulement chez les patients dont la fonction hépatique est normale, qui n'ont pas répondu à l'entacapone ou à d'autres traitements d'appoint. Il est nécessaire de surveiller régulièrement la présence d'une atteinte hépatique.

6. Il n'est pas nécessaire de prendre la tolcapone en même temps que l'association carbidopa/lévodopa. Mettre fin au traitement si le patient ne manifeste pas un bienfait clinique substantiel dans les 3 semaines suivant le début du traitement.

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 en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).

8. Les comprimés à 50/200/200 ne sont pas commercialisés au Canada.

Tableau 3. Résultats des études sur l'opicapone

Étude	Variation de la durée d'épuisement de l'effet ¹	Variation de la durée d'action du médicament ²
BIPARK-1³		
Opicapone à 50 mg (n = 115)	-116,8 min*	109,1 min*
Entacapone à 200 mg (n = 120)	-96,3 min*	94,1 min*
Placebo (n = 120)	-56,0 min	46,5 min
BIPARK-2⁴		
Opicapone à 50 mg (n = 154)	-118,8 min*	85,6 min
Placebo (n = 144)	-64,5 min	48,1 min

*différence statistiquement significative c. placebo

1. Variation selon la méthode des moindres carrés de la durée absolue d'épuisement de l'effet du médicament par rapport au départ (selon le registre du patient). Paramètre d'évaluation principal.

2. Variation selon la méthode des moindres carrés de la durée absolue d'action du médicament sans dyskinésie gênante. Paramètre d'évaluation secondaire.

3. JJ Ferreira et coll. Lancet Neurol 2016; 15:154.

4. AJ Lees et coll. JAMA Neurol 2017; 74:197.

pondérale. L'incidence de diarrhée était < 2 %. L'opicapone ne décolore pas l'urine comme le font l'entacapone et la tolcapone, et au contraire de la tolcapone, elle n'est pas liée à l'hépatotoxicité.

La somnolence, y compris l'endormissement pendant les activités de la vie quotidienne, pourrait survenir chez les patients sous opicapone. Des hallucinations ont été signalées chez 3 % des patients sous opicapone à 50 mg, comparativement à 1 % des patients sous placebo. Délire, agitation ou comportement agressif, ainsi que trouble du contrôle des impulsions (p. ex. frénésie du jeu, hyperphagie boulimique, intensification des pulsions sexuelles) ont également été signalés.

L'opicapone est contre-indiquée chez les patients atteints de phéochromocytome, de paragangliome ou d'autres néoplasies sécrétant des catécholamines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La coadministration d'opicapone et d'inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO) augmenterait le taux de catécholamines et est par conséquent contre-indiquée. La prise d'opicapone avec des médicaments métabolisés par la COMT, comme l'adrénaline et la dopamine, ou avec des inhibiteurs non sélectifs de la MAO, comme la phénézine, pourrait entraîner des arythmies, une accélération de la fréquence cardiaque et des modifications excessives de la tension artérielle. L'opicapone peut être prise avec des inhibiteurs sélectifs de la MAO-B, tels que la sélégiline.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas d'études adéquates menées chez l'être humain relatives à l'emploi d'opicapone pendant la grossesse. Une incidence supérieure d'anomalies structurelles a été observée chez les petits de lapines ayant reçu l'opicapone pendant l'organogenèse à des doses ayant entraîné une exposition inférieure à l'exposition humaine à la dose recommandée. Aucun effet délétère sur le développement embryofœtal n'a été observé lorsque l'opicapone était administrée à des rates gravides à des doses entraînant une exposition jusqu'à 40 fois plus grande que l'exposition humaine à la dose recommandée.

Il n'existe pas de donnée relative à la présence d'opicapone dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. L'opicapone ou ses métabolites étaient

présents dans le lait des rates qui allaitent à un taux semblable à celui mesuré dans le plasma de la mère.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose recommandée d'opicapone est de 50 mg une fois par jour au coucher. Aucun aliment ne doit être consommé 1 heure avant et au moins 1 heure après la prise du médicament. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la dose recommandée est de 25 mg une fois par jour. L'opicapone n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min).

À l'arrêt du traitement par l'opicapone, il faut surveiller les patients pour détecter une éventuelle hyperpyrexie et un état confusionnel liés au sevrage, qui sont survenus lors des modifications posologiques ou du retrait des médicaments qui augmentent le tonus dopaminergique central.

CONCLUSION – Comparativement au placebo, l'inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) opicapone (*Ongentys*; non homologué au Canada) en traitement d'appoint a raccourci l'épuisement de l'effet et a prolongé d'environ 1 heure la durée d'action du médicament sans dyskinésie gênante chez les patients atteints de maladie de Parkinson qui présentaient des fluctuations motrices sous carbidopa/lévodopa. L'efficacité de l'opicapone était comparable à celle de l'entacapone dans une étude clinique; l'opicapone semble causer moins de diarrhée et offre l'avantage de pouvoir être administrée une fois par jour. ■

1. Médicaments pour traiter la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2017; 41:139.
2. SH Fox et coll. International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33:1248.
3. Istradéfylline (Nourianz) contre la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2020; 43:182.
4. Apomorphine sublinguale (Kynmobi) dans la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2020; 44:117.
5. Lévodopa par inhalation (Inbrija) contre la maladie de Parkinson. Lettre Médicale 2019; 43:25.
6. JJ Ferreira et coll. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15:154.
7. AJ Lees et coll. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017; 74:197.
8. JJ Ferreira et coll. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *Eur J Neurol* 2019; 26:953.

▶ Vaporisateur nasal de métoclopramide (*Gimoti*) dans les cas de gastroparésie diabétique

La FDA a homologué l'antagoniste des récepteurs dopaminergiques 2 (D₂) métoclopramide (*Gimoti* – *Evoke*; non homologué au Canada) en vaporisateur nasal pour soulager les symptômes aigus et récidivants de gastroparésie diabétique chez les adultes. Le métoclopramide (*Reglan* et génériques; génériques seulement au Canada) est commercialisé depuis des années en comprimés classiques et à dissolution orale (non commercialisé au Canada), ainsi que sous forme injectable. Il est le seul médicament à avoir reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la gastroparésie diabétique. Au Canada, la dompéridone est homologuée pour la prise en charge de la gastroparésie diabétique.

TRAITEMENT STANDARD – La gastroparésie diabétique est un syndrome de retard de la vidange gastrique souvent accompagné de nausées, de vomissements, de ballonnement et de douleur abdominale haute; elle semble être plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. La maîtrise de la glycémie peut être utile pour prendre en charge ce trouble.

Le **métoclopramide** par voie orale est le traitement standard de première intention, mais les patients qui présentent des nausées et vomissements tolèrent difficilement la présentation orale, et l'absorption des médicaments oraux serait altérée chez les patients atteints de gastroparésie diabétique. Le **dompéridone** (génériques au Canada; *Motilium* aux É.-U.), un autre antagoniste des récepteurs D₂ par voie orale, est utilisée pour le traitement de la gastroparésie diabétique, mais on n'y accède aux États-Unis que par une demande d'accès élargi à un médicament expérimental en raison de préoccupations relatives à l'allongement de l'intervalle QT et aux arythmies cardiaques; elle est commercialisée sans condition au Canada^{1,2}. Les **antibiotiques macrolides** érythromycine et azithromycine ont montré pouvoir accélérer la vidange gastrique, mais ils prolongent aussi l'intervalle QT et causent la tachyphylaxie ainsi qu'une résistance bactérienne à l'emploi prolongé. Les **antiémétiques** tels que la prométhazine, l'ondansétron et les timbres de scopolamine soulagent les nausées et vomissements, mais aucune étude n'en a évalué l'efficacité pour le traitement de la gastroparésie diabétique^{3,4}.

MODE D'ACTION – Le mode d'action du métoclopramide dans la gastroparésie diabétique est inconnu. Le métoclopramide est un antagoniste des récepteurs D₂ et un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄. Le métoclopramide stimule la motilité du tube gastro-intestinal haut, augmente l'amplitude des contractions gastriques, détend le sphincter pylorique, augmente le tonus du sphincter cardia et accélère le péristaltisme du duodénum et du jéjunum, ce qui normalise la vitesse de la vidange gastrique. Il agit également au niveau central dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs pour soulager les nausées et les vomissements¹.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de *Gimoti* par la FDA était fondée sur des études cliniques antérieures portant sur le métoclopramide par voie orale chez des adultes atteints de gastroparésie diabétique ainsi que sur des études pharmacocinétiques ayant montré qu'une dose de 15 mg de métoclopramide en vaporisateur nasal et un comprimé oral à 10 mg de métoclopramide étaient comparables pour ce qui est de l'exposition systémique (C_{max} et ASC) et du délai avant le pic des concentrations sériques du médicament.

Dans une étude à double insu, 285 patients (dont 71 % de femmes) atteints de diabète de type 1 ou de type 2 et de gastroparésie ont été répartis aléatoirement au

Tableau 1. Pharmacologie de *Gimoti*¹

Classe	Antagoniste des récepteurs D ₂
Biodisponibilité	47 % à la dose de 10 mg (c. 10 mg i.v.)
C _{max}	41 ng/mL
T _{max}	1,25 heure
ASC	349 ng·h/mL
Demi-vie	8,1 heures

1. À une dose de 15 mg chez des sujets sains.

métoclopramide en vaporisateur nasal à raison de 10 ou 14 mg ou à un placebo 30 minutes avant chaque repas et au coucher pendant 28 jours. Le paramètre d'évaluation principal était la variation du score total des symptômes, qui était basé sur les nausées, les ballonnements, la satiété précoce et la douleur abdominale haute rapportés par les patients entre le départ et la semaine 4. On n'a observé aucune différence statistiquement significative dans l'ensemble de la population de patients pour ce qui est de la variation du score total des symptômes entre le métoclopramide et le placebo, mais dans une analyse de sous-groupe prédéfinie, les deux doses de métoclopramide par voie nasale ont réduit de façon significativement plus marquée les scores totaux des symptômes de gastroparésie chez les femmes, mais pas chez les hommes⁵.

Dans une étude menée en mode ouvert auprès de 89 patients (hommes et femmes) atteints de diabète de type 1 ou de type 2 et présentant des symptômes de gastroparésie, le métoclopramide intranasal à 10 et 20 mg a réduit les scores totaux des symptômes de façon significativement plus marquée que le métoclopramide oral à 10 mg⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment (incidence ≥ 5 %) liés au métoclopramide en vaporisateur nasal étaient la dysgueusie, les céphalées et la fatigue.

L'emploi prolongé (> 12 semaines) de toute présentation de métoclopramide augmente le risque de troubles moteurs potentiellement irréversibles, y compris les dyskésies tardives. Le métoclopramide cause aussi des symptômes extrapyramidaux réversibles, notamment dystonie et parkinsonisme⁷, syndrome malin des neuroleptiques, dépression et hyperprolactinémie, qui pourrait perturber l'ovulation et la fertilité. Le médicament

Tableau 2. Posologie et coût du métoclopramide par voie nasale et orale

Voie d'administration	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁷
Nasale – <i>Gimoti</i> ³ (Evoke)	vaporisateur nasal de 9,8 mL	15 mg (1 vap.) 4 f.p.j. pendant 2-8 sem. ⁴	1750,00 \$ ⁵	N.H.C.
Orale – générique	sol. de 5 mg/5 mL; co. à 5, 10 mg; co. à diss. orale à 5, 10 mg ⁸	10 mg 4 f.p.j. pendant 2-8 sem. ⁶	26,60	15,80 \$
<i>Reglan</i> (Ani)	co. à 5, 10 mg		408,60	N.H.C.

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

- Ne doit pas être utilisé pendant > 12 semaines en raison du risque de dyskésie tardive.
- 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 décembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Non recommandé en traitement initial chez les personnes de ≥ 65 ans.
- Posologie pour les adultes de < 65 ans. Une vaporisation dans une narine 30 minutes avant chaque repas et au coucher (max. 4 pulvérisations/jour). Les patients de ≥ 65 ans sous des doses stables de 10 mg de métoclopramide oral 4 fois par jour peuvent passer à 1 pulvérisation de *Gimoti* dans une narine (max. 4 pulvérisations/jour) pendant 2 à 8 semaines.
- Prix pour un flacon pour vaporisation nasale, qui suffit pour un traitement de 4 semaines.
- Administré 30 minutes avant chaque repas et au coucher (max. 40 mg/jour).
- 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 en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).
- Les comprimés à dissolution orale ne sont pas commercialisés au Canada.

Résumé : Vaporisateur nasal de métoclopramide (*Gimoti*)

- ▶ Métoclopramide en vaporisateur nasal homologué par la FDA pour soulager les symptômes aigus et récidivants de gastroparésie diabétique chez les adultes.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Dans une étude clinique, le vaporisateur nasal s'est avéré être significativement plus efficace qu'un placebo pour réduire les symptômes de gastroparésie diabétique chez les femmes, mais pas chez les hommes.
- ▶ Aucune des présentations de métoclopramide ne doit être utilisée pendant plus de 12 semaines en raison du risque accru de dyskinésie tardive

augmente le risque de convulsions et est contre-indiqué chez les patients épileptiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les patients doivent éviter de prendre simultanément le métoclopramide et des antipsychotiques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des déprimeurs du SNC en raison du risque d'effets additifs. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2D6 augmente les concentrations sériques de métoclopramide et n'est pas recommandée⁸. La prise du métoclopramide avec un agoniste dopaminergique réduit l'efficacité des deux médicaments.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Après l'administration à la mère pendant l'accouchement, le métoclopramide traverse le placenta et cause des symptômes extrapyramidaux et la méthémoglobinémie chez le nouveau-né.

Le métoclopramide a été détecté dans le lait maternel après administration orale. On ignore si le médicament, qui augmente la prolactinémie, a un effet sur la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La posologie recommandée de *Gimoti* chez les adultes < 65 ans est d'une pulvérisation dans une narine 30 minutes avant chaque repas et au coucher (maximum 4 pulvérisations par jour) pendant 2 à 8 semaines, en fonction de la réponse. Une dose oubliée doit être sautée et la dose suivante administrée à l'heure prévue. L'emploi de métoclopramide pendant > 12 semaines augmente le risque de dyskinésie tardive et n'est pas recommandé.

La présentation nasale n'est pas recommandée pour le traitement initial des personnes de ≥ 65 ans. Elle n'est pas non plus recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (classe B ou C de Child-Pugh) ou rénale modérée ou grave.

Avant d'administrer la première dose, le flacon doit être amorcé en libérant 10 pulvérisations. Le fabricant recommande de jeter le flacon 4 semaines après l'ouverture (un flacon suffit pour un traitement de 28 jours).

CONCLUSION – Le vaporisateur nasal de métoclopramide (*Gimoti*; non homologué au Canada) est une solution de rechange pratique pour soulager les symptômes de gastroparésie diabétique chez les patients qui ne tolèrent pas le métoclopramide oral (*Reglan* et génériques; génériques seulement au Canada), mais il est très coûteux. Dans une étude clinique, le vaporisateur nasal de métoclopramide s'est révélé être efficace chez les femmes, mais pas chez les hommes. Le métoclopramide ne doit généralement pas être utilisé pendant plus de 12 semaines en raison du risque de dyskinésie tardive. ■

1. M Shakhtrah et coll. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13:711.
2. FDA. How to request domperidone for expanded access use. Accessible à : <https://bit.ly/3a4wPaP>. Consulté le 17 décembre 2020.
3. DJ Avalos et coll. Diabetic gastroparesis: current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11:347.
4. M Camilleri et coll. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:18.
5. HP Parkman et coll. Metoclopramide nasal spray reduces symptoms of gastroparesis in women, but not men, with diabetes: results of a phase 2b randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1256.
6. HP Parkman et coll. Metoclopramide nasal spray is effective in symptoms of gastroparesis in diabetics compared to conventional oral tablet. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:521.
7. C-H Lai et coll. Metoclopramide as a prokinetic agent for diabetic gastroparesis: revisiting the risk of Parkinsonism. *Ther Adv Drug Saf* 2019; 10:1.
8. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 September 10 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

EN BREF**Un timbre d'asénapine (*Secuado*) pour le traitement de la schizophrénie**

Un timbre transdermique de l'antipsychotique (atypique) de deuxième génération asénapine (*Secuado* – Noven; non homologué au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement unique quotidien de la schizophrénie chez les adultes. L'asénapine est le premier antipsychotique à être commercialisé sous forme de timbre transdermique aux États-Unis. Un comprimé sublingual d'asénapine (*Saphris*) en prise biquotidienne est commercialisé depuis 2011 (2009 aux É.-U.)

Pour homologuer le timbre transdermique d'asénapine, la FDA s'est appuyée sur des études antérieures ayant évalué l'efficacité de l'asénapine sublinguale chez des adultes schizophréniques ainsi que sur une étude de 6 semaines à double insu ayant comparé le timbre transdermique d'asénapine à un placebo chez 607 adultes hospitalisés en raison de la schizophrénie. Les patients sous le timbre transdermique d'asénapine ont obtenu des améliorations significativement plus marquées sur le plan statistique par rapport aux valeurs initiales du score à l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) à 6 semaines (paramètre d'évaluation principal) que les patients sous le placebo (voir le Tableau 1). L'asénapine était également supérieure au placebo à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*), le paramètre d'évaluation secondaire¹. Le timbre transdermique d'asénapine n'a pas fait l'objet d'une comparaison directe avec la présentation sublinguale ni avec un quelconque autre antipsychotique.

Les antipsychotiques, dont l'asénapine, causent la somnolence, des effets indésirables métaboliques (hyperglycémie, diabète, dyslipidémie et prise pondérale), des symptômes extrapyramidaux, la dystonie, la dyskinésie tardive, le syndrome malin des neuroleptiques, l'hypertension, l'hypotension orthostatique, des chutes, la leucopénie, la neutropénie, l'allongement de l'intervalle QT et l'hyperprolactinémie². Des réactions au point d'application sont survenues chez quelque 15 % des patients sous le timbre transdermique d'asénapine durant l'étude clinique. Des convulsions se sont produites à l'emploi d'asénapine sublinguale et pourraient théoriquement

Tableau 1. Résultats de l'étude clinique sur l'asénapine transdermique¹

Traitement	Score PANSS total ²	
	Au départ	Variation ³
Asénapine à 3,8 mg/24 h	97,0	-22,1*
Asénapine à 7,6 mg/24 h	95,6	-20,4*
Placebo	97,4	-15,5

* Différence statistiquement significative c. placebo.

1. CDER multi-discipline review. Accessible à : <https://bit.ly/2WETXdk>.

2. PANSS : *Positive and Negative Syndrome Scale*, une échelle à 30 items qui mesure les symptômes positifs et négatifs ainsi que la psychopathologie en général, chacun sur une échelle de 1 (absent) à 7 (extrême). Le score PANSS total allait de 30 à 210, les scores les plus faibles indiquent une amélioration.

3. Variation moyenne selon la méthode des moindres carrés entre le départ et la semaine 6 (paramètre d'évaluation principal).

survenir avec le timbre transdermique d'asénapine. Les patients âgés atteints de psychose liée à la démence et sous antipsychotiques présentent un risque accru de décès.

La dose initiale de *Secuado* est d'un timbre de 3,8 mg appliqué une fois par jour. Après une semaine, la dose peut passer à 5,7 ou 7,6 mg/24 heures. Le timbre doit être appliqué sur la peau propre, sèche et intacte du bras, du haut du dos, de l'abdomen ou de la hanche. Le nouveau timbre doit être appliqué à un endroit différent du timbre précédent. En cas d'irritation ou de sensation de brûlure, le timbre doit être retiré et un autre doit être appliqué à un autre endroit. *Secuado* peut être porté sous la douche, mais pas dans le bain ni à la piscine. Il ne faut pas appliquer une source de chaleur externe sur le timbre, car la chaleur pourrait stimuler la libération du médicament et augmenter l'exposition systémique à celui-ci. L'asénapine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). ■

Tableau 2. Posologie et coût de l'asénapine sublinguale et transdermique

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁵
<i>Saphris</i> (Abbvie)	co. SL à 2,5, 5, 10 mg ³	5-10 mg 2 f.p.j.	1200,80 ⁴ \$	99,70 \$
<i>Secuado</i> (Noven)	timbres de 3,8, 5,7, 7,6 mg/24 h ³	1 timbre/24 h	1200,00 ⁴	N.H.C.

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

- Posologie adulte habituelle pour le traitement de la schizophrénie.
- 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 décembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- L'exposition à l'asénapine avec les timbres de 3,8 et 7,6 mg/24 heures est semblable à l'exposition obtenue avec les comprimés sublinguaux à respectivement 5 et 10 mg d'asénapine 2 fois par jour. Le comprimé SL à 2,5 mg n'est pas commercialisé au Canada.
- Le prix est identique pour toutes les concentrations.
- 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 en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2020).

- L Citrome et coll. Efficacy and safety of the asenapine transdermal patch, HP-3070, for schizophrenia: a phase 3, randomized, placebo-controlled, inpatient study. *CNS Spectr* 2020;25:293.
- Médicaments pour traiter les troubles psychotiques. *Lettre Médicale* 2017; 40:122.

INDEX DE FIN D'ANNÉE 2020

Pour obtenir une copie électronique de l'index 2020 (en anglais), rendez-vous à l'adresse : www.medicalletter.org/downloads/tmlcanindex2020.pdf. Pour obtenir un exemplaire papier de l'index, veuillez nous faire parvenir votre demande par courriel à : custserv@medicalletter.org.

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

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

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE 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.

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale

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 01/01/2021. 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 01/01/2021. 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.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Michael P. 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. Review the efficacy and safety of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine.
2. Discuss the data supporting FDA approval of baloxavir (*Xofluza*) for post-exposure prophylaxis of influenza and discuss appropriate scenarios for its use.
3. Review the efficacy and safety of opicapone (*Ongentys*) as an adjunct to carbidopa/levodopa in adults with Parkinson's disease (PD) who experience "off" episodes.
4. Review the efficacy and safety of metoclopramide nasal spray (*Gimoti*) for relief of symptoms in adults with acute and recurrent diabetic gastroparesis.
5. Review the efficacy and safety of transdermal asenapine (*Secuado*) for treatment of schizophrenia.

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 version 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 1615 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #1-10 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine

1. In a clinical trial, the efficacy rate of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in adults ≥ 65 years old was:
 - a. 45%
 - b. 66%
 - c. 85%
 - d. 94%
2. In the US, the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine is:
 - a. authorized for use in patients ≥ 12 years old
 - b. administered in two doses at 0 and 3 weeks
 - c. contraindicated for use in patients with a history of a severe anaphylactic reaction to eggs
 - d. all of the above

Baloxavir (Xofluza) for Post-Exposure Prophylaxis of Influenza

3. Post-exposure prophylaxis of influenza should be considered for:
 - a. a healthy 8-year-old boy whose sister tested positive for influenza today
 - b. a 50-year-old woman with diabetes who visited her mother with influenza a week ago
 - c. a 76-year-old man with COPD who received the influenza vaccine 4 days ago and whose wife tested positive for influenza yesterday
 - d. all of the above

Opicapone (Ongentys) – A COMT Inhibitor for Parkinson's Disease

4. Treatment options for reducing "off" time in patients taking carbidopa/levodopa for Parkinson's disease include:
 - a. more frequent dosing of carbidopa/levodopa
 - b. addition of a dopamine agonist
 - c. addition of a COMT inhibitor
 - d. all of the above
5. Compared to entacapone, opicapone:
 - a. is significantly less effective in reducing "off" time
 - b. causes more diarrhea
 - c. is administered less frequently
 - d. all of the above

6. In the BIPARK trials, the most common adverse effect of opicapone was:
 - a. dyskinesia
 - b. constipation
 - c. diarrhea
 - d. hallucinations

Metoclopramide Nasal Spray (Gimoti) for Diabetic Gastroparesis

7. Which of the following statements about metoclopramide nasal spray is true?
 - a. FDA approval was based on earlier trials with oral metoclopramide in patients with diabetic gastroparesis
 - b. a 15-mg dose of intranasal metoclopramide results in systemic exposure similar to that of a 10-mg metoclopramide tablet
 - c. dysgeusia is a common adverse effect
 - d. all of the above
8. Treatment of diabetic gastroparesis with intranasal metoclopramide appears to be more effective in:
 - a. patients < 65 years old than in older patients
 - b. men than in women
 - c. women than in men
 - d. patients with type 1 diabetes than in patients with type 2 diabetes
9. Use of metoclopramide for > 12 weeks increases the risk of:
 - a. ketoacidosis
 - b. tardive dyskinesia
 - c. renal failure
 - d. psychosis

In Brief: An Asenapine Patch (Secuado) for Schizophrenia

10. Which of the following statements about the asenapine transdermal patch is true?
 - a. a new patch should be applied once daily
 - b. it is more effective in improving schizophrenia symptoms than the sublingual formulation of asenapine
 - c. it can be worn while swimming
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-615-H01-P; Release: January 7, 2021, Expire: January 7, 2022
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022