La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, Nº 25 **5 avril 2021**

ML 1619

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Comprimés de sulfate de sodium *(Sutab)* pour la préparation à la coloscopie ..... p. 193
Véricigiuat *(Verquvo)* pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ..... p. 196
Olicéridine *(Olinvyk)* – Un nouvel opioïde contre la douleur intense ..... p. 197
Suppléments d'ashwagandha ..... p. 199

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 appellez le service à la clientele: 800-211-2769

Les publications de The Medical Letter Inc. sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright.
Il est strictement interdit de transmettre, reproduire et distribuer le contenu de La Lettre Médicale.
Pour plus de renseignement, composez le 800-211-2769

La Lettre Médicale®
Sur les Médicaments et la Thérapeutique
Adaptée pour le Canada

Volume 44, Nº 25 (ML 1619) 5 avril 2021

ML 1619

DANS CE NUMÉRO

Comprimés de sulfate de sodium *(Sutab)* pour la préparation à la coloscopie ..... p. 193
Véricigiuat *(Verquvo)* pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ..... p. 196
Olicéridine *(Olinvyk)* – Un nouvel opioïde contre la douleur intense ..... p. 197
Suppléments d'ashwagandha ..... p. 199

Comprimés de sulfate de sodium *(Sutab)* pour la préparation à la coloscopie

La FDA a homologué un comprimé oral de sulfate de sodium, sulfate de magnésium et chlorure de potassium (*Sutab* – Braintree; non homologué au Canada) pour nettoyer le côlon avant la coloscopie chez l'adulte. Une solution orale à base de sulfate de sodium (*Suprep*; non homologué au Canada) est commercialisée aux États-Unis depuis 2010. *Sutab* est le deuxième comprimé à recevoir l'homologation pour la préparation intestinale avant la coloscopie; un comprimé à base de phosphate de sodium (*OsmoPrep*; non homologué au Canada) a déjà été homologué.

PRÉPARATIONS À LA COLOSCOPIE – Les solutions classiques de polyéthylèneglycol (PEG) et d'électrolytes pour nettoyer l'intestin avant la coloscopie sont isotoniques et exigent que les patients boivent jusqu'à 4 litres de liquide pour produire un effet cathartique. Les solutions à faible volume à base de PEG et les préparations à base de phosphate de sodium, de picosulfate de sodium et de sulfate de sodium, qui sont hyperosmotiques, exigent de boire de 2 à 3 litres de liquide[1]. Les préparations pour coloscopie commercialisées au Canada et aux États-Unis figurent au Tableau 2 (pages 194-195).

MODE D'ACTION – Le sulfate de sodium et le sulfate de magnésium sont des laxatifs osmotiques.

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer *Sutab*, la FDA s'est appuyée sur 2 études avec répartition aléatoire, investigateurs à l'insu et témoin actif (l'une publiée; l'autre résumée sur la notice d'emballage). *Sutab* a été comparé à une solution orale à faible volume de PEG (*MoviPrep*) dans l'étude 1 et à une solution orale à base de picosulfate de sodium (*Prepopik*; n'est plus commercialisé aux É.-U., mais est commercialisé au Canada sous le nom de *Pico-Salax*) dans l'étude 2. Dans les deux études, *Sutab* s'est montré être non inférieur au comparateur pour réussir le nettoyage intestinal (voir le Tableau 1).

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques, nausées, vomissements, distension abdominale et douleur abdominale haute ont été plus fréquents sous *Sutab* que sous les comparateurs.

Des anomalies hydroélectrolytiques entraînant l'arythmie cardiaque, des convulsions ou l'insuffisance rénale sont possibles sous les préparations à la coloscopie, y compris *Sutab*. Des variations transitoires de la magnésémie et de l'osmolalité sérique ont été observées chez les patients sous *Sutab* dans le cadre des études cliniques. Les anomalies hydroélectrolytiques préexistantes doivent être corrigées avant d'administrer le médicament. *Sutab* doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Les préparations osmotiques, y compris *Sutab*, causent des aphtes de la muqueuse du côlon et des colites ischémiques. Tout comme les autres préparations à la coloscopie, *Sutab* est contre-indiqué chez les patients qui présentent une obstruction gastro-intestinale ou un iléus, une perforation intestinale, une colite toxique ou une rétention gastrique. La prudence est de mise chez les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive grave.

Résumé : Comprimés de sulfate de sodium *(Sutab)*

- Comprimé oral de sulfate de sodium, sulfate de magnésium et chlorure de potassium homologué par la FDA pour la préparation à la coloscopie.
- Non homologué au Canada.
- Administré en dose fractionnée sur 2 jours; 12 comprimés sont pris avec 1,5 litre d'eau la veille au soir puis à nouveau le matin de l'intervention.
- Dans les études cliniques, *Sutab* s'est montré être non inférieur à une solution orale à faible volume de polyéthylèneglycol (PEG) et à une solution orale de picosulfate de sodium, mais il a causé plus d'effets indésirables gastro-intestinaux.
- *Sutab* doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'arythmie cardiaque, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, ou de troubles électrolytiques ou qui présentent un risque accru de crises convulsives.

Tableau 1. Résultats des études cliniques sur *Sutab*

Étude	Traitement[1]	Taux de réussite[2]
Étude 1[3] (N = 548)	*Sutab*	92 %* (257/278)
	MoviPrep[4]	89 % (241/270)
Étude 2[5] (N = 388)	*Sutab*	92 %* (175/190)
	Prepopik[6]	88 % (174/198)

*Non inférieur au comparateur
1. Administré en dose fractionnée.
2. Classé comme excellent (pas plus que de petits fragments de selles/un peu de liquide pouvant être aspirés facilement; permet de visualiser clairement toute la muqueuse du côlon) ou bon (selles et liquides nécessitant lavage et aspiration, mais permet quand même de visualiser clairement toute la muqueuse du côlon) sur l'échelle d'évaluation de la préparation intestinale de la FDA.
3. JA DiPalma et coll. Am J Gastroenterol 2021; 116:319.
4. Solution orale de polyéthylèneglycol (PEG) à faible volume.
5. Résumée sur la notice d'emballage.
6. Solution orale de picosulfate de sodium. *Prepopik* n'est plus commercialisé, mais *Clenpiq* contient les mêmes ingrédients actifs.

Tableau 2. Quelques préparations orales à la coloscopie

Préparation/présentation	Posologie habituelle (adultes)[1]	Liquide total	Coût aux É.-U.[2]	Coût au Canada[19]	Commentaires
Solution standard de PEG 3350[3]					
Colyte (Pendopharm)[4] *GaviLyte-C* (Gavis) 240 g de poudre de PEG 3350[4]	240 mL q10 min jusqu'à consommation de 2 L; répéter le matin 5 h avant l'intervention[5]	4 L	N.D. 12,80 $	23,50 $ N.H.C.	► Efficacité et innocuité démontrées pour nettoyer l'intestin ► Schéma privilégié chez les personnes âgées et les personnes qui présentent un risque élevé d'anomalies hydroélectrolytiques ► N'endommage pas la muqueuse; peut être utilisé chez les patients atteints de MII ► *NuLYTELY*, *TriLyte* et *GaviLyte-N* ne contiennent pas de sulfate de sodium, ce qui en réduit le goût salé
GoLYTELY (Braintree) *GaviLyte-G* (Gavis) 236 g[6], 227,1 g[7] de poudre de PEG 3350[8]	240 mL q10 min jusqu'à consommation de 2 L; répéter le matin 5 h avant l'intervention[5]	4 L	14,20 15,80	N.H.C. N.H.C.	
NuLYTELY (Braintree) *TriLyte* (Wallace) *GaviLyte-N* (Gavis) 420 g de poudre de PEG 3350[9]	240 mL q10 min jusqu'à consommation de 2 L; répéter le matin 5 h avant l'intervention[5]	4 L	23,20 22,40 18,90	N.H.C. N.H.C. N.H.C.	
Solutions de PEG 3350 à faible volume[3]					
MoviPrep (Aralez; Salix aux É.-U.)[10] – générique 200 g de poudre de PEG 3350[11]	240 mL q15 min jusqu'à consommation de 1 L, puis un autre 0,5 L de liquide clair; répéter le matin ≥ 3,5 h avant l'intervention	3 L	118,80 98,80	25,10 N.H.C.	► Serait aussi efficace et mieux toléré que les solutions de PEG de 4 L ► Contient aussi de l'ascorbate de sodium et de l'acide ascorbique, qui sont dotés d'un effet laxatif ► Schéma privilégié chez les personnes âgées et les personnes qui présentent un risque élevé d'anomalies hydroélectrolytiques ► N'endommage pas la muqueuse; peut être utilisé chez les patients atteints de MII
Plenvu (Salix)[10] sachets de 140 g de poudre de PEG 3350[12]	1re dose dans 0,5 L d'eau sur 30 min, puis 0,5 L de liquide clair sur les 30 prochaines min; répéter environ 12 h après la 1re dose	2 L	123,60	N.H.C.	
MiraLAX (Bayer)[13] 238 g de poudre de PEG 3350 (dissoute dans 2 L d'une boisson sportive, comme *Gatorade*)	240 mL q10 min jusqu'à consommation de 1 L; répéter le matin avant l'intervention	2 L	17,00[14]	N.H.C.	► Plus agréable au goût que les solutions électrolytiques de PEG classiques, mais serait moins efficace que la solution de PEG de 4 L[15] ► On ne sait pas avec certitude si elle cause des anomalies électrolytiques ► N'endommage pas la muqueuse; peut être utilisé chez les patients atteints de MII ► En vente libre ► Éviter les boissons sportives rouges, orange, bleues et violettes

MII : maladie inflammatoire de l'intestin; PEG : polyéthylèneglycol; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.H.C. : non homologué au Canada

1. Les instructions sont pour l'administration en dose fractionnée, qui est privilégiée (la première dose doit être prise la veille de l'examen et la deuxième, le matin de l'examen); les solutions de PEG se prennent en dose unique la veille de l'examen ou (chez les patients dont l'examen est prévu en après-midi) le matin de l'intervention.
2. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une préparation; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 février 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdb-health.com/policies/drug-pricing-policy.
3. Boire jusqu'à ce que le volume total soit consommé ou que l'effluent rectal soit clair. La totalité de la solution doit être bue au moins 2 heures avant l'examen.
4. Contient aussi 22,72 g de sulfate de sodium, 6,72 g de bicarbonate de sodium, 5,84 g de chlorure de sodium et 2,98 g de chlorure de potassium.
5. La dose pour administration par sonde nasogastrique est de 20-30 mL/min (1,2-1,8 L/h).
6. Contient aussi 22,74 g de sulfate de sodium, 6,74 g de bicarbonate de sodium, 5,86 g de chlorure de sodium et 2,97 g de chlorure de potassium.
7. Contient aussi 21,5 g de sulfate de sodium, 6,36 g de bicarbonate de sodium, 5,53 g de chlorure de sodium et 2,82 g de chlorure de potassium.
8. *GaviLyte-G* n'est présenté qu'en poudre de 236 g.
9. Contient aussi 5,72 g de bicarbonate de sodium, 11,2 g de chlorure de sodium et 1,48 g de chlorure de potassium.
10. Contient de l'ascorbate de sodium, de l'acide ascorbique et du sulfate de sodium, qui pourraient avoir un effet laxatif supplémentaire.
11. Chaque sachet A contient 100 g de PEG 3350, 7,5 g de sulfate de sodium, 2,691 g de chlorure de sodium et 1,015 g de chlorure de potassium. Chaque sachet B contient 4,7 g d'acide ascorbique et 5,9 g d'ascorbate de sodium.
12. La dose 1 contient 100 g de PEG 3350, 9 g de sulfate de sodium, 2 g de chlorure de sodium et 1 g de chlorure de potassium. La dose 2 (sachet A) contient 40 g de PEG 3350, 3,2 g de chlorure de sodium et 1,2 g de chlorure de potassium; la dose 2 (sachet B) contient 48,11 g d'ascorbate de sodium et 7,54 g d'acide ascorbique.
13. En vente libre; des versions génériques sont également commercialisées. Non homologué par la FDA pour nettoyer l'intestin avant une coloscopie.
14. Prix approximatif pour un flacon de 238 g de *MiraLAX* à cvs.com. Le prix d'une boisson sportive de 2 L comme *Gatorade* n'est pas inclus.
15. S Siddique et coll. Am J Gastroenterol 2014; 109:1566.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant de laxatif stimulant et de *Sutab* pourrait augmenter le risque d'aphtes de la muqueuse du côlon et de colite ischémique; il faut donc l'éviter.

Sutab doit être utilisé avec prudence avec les médicaments qui augmentent le risque de troubles hydroélectrolytiques, tels que les diurétiques, ou les médicaments qui augmentent le risque de convulsions, d'arythmie ou d'allongement de l'intervalle QT[3] en présence d'anomalies hydroélectrolytiques.

Comme toutes les préparations de nettoyage intestinal, *Sutab* réduit l'absorption des autres médicaments; les médicaments oraux doivent donc être administrés au moins 1 heure avant chaque dose de *Sutab*. Les tétracyclines et fluoroquinolones, la pénicillamine, la digoxine, la chlorpromazine et le fer doivent être administrés ≥ 2 heures avant ou ≥ 6 heures après *Sutab* pour éviter la chélation avec le magnésium.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'utilisation de *Sutab* chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Tableau 2. Quelques préparations orales à la coloscopie (suite)

Préparation/présentation	Posologie habituelle (adultes)[1]	Liquide total	Coût aux É.-U.[2]	Coût au Canada[19]	Commentaires
Comprimés au phosphate de sodium[16]					
OsmoPrep (Salix) co. à 1,5 g de phosphate de sodium	20 co. avec 1 L de liquide clair la veille au soir, puis 12 co. avec 750 mL le matin, 3-5 h avant l'intervention	2 L	247,00 $	N.H.C.	► Aussi efficace que les solutions de PEG ► Des modifications hydroélectrolytiques et des complications rénales peuvent survenir; la monographie contient une mise en garde encadrée sur le risque de néphropathie aiguë au phosphate ► À éviter chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique terminale, ou qui présentent des facteurs de risque d'anomalies électrolytiques, ou encore qui ont > 65 ans ► Il faut tenir compte des dommages à la muqueuse causés par la préparation lors de l'interprétation des résultats chez les patients atteints de MII
Solutions au picosulfate de sodium[17]					
Clenpiq (Ferring) solution de 10 mg de picosulfate de sodium/3,5 g d'oxyde de magnésium/ 12 g d'acide citrique anhydre	1er flacon (160 mL) avec 1 L de liquide clair la veille, puis le 2e flacon avec 750 mL de liquide clair le matin jusqu'à 2 h avant l'intervention	2 L	153,50	N.H.C.	► Contient un laxatif stimulant (picosulfate de sodium) et des laxatifs osmotiques (oxyde de magnésium, acide citrique) ► Aussi efficace que les solutions de PEG[18] ► Peut causer des perturbations hydroélectrolytiques; éviter chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou qui présentent des facteurs de risque d'anomalies électrolytiques ► Il faut tenir compte des dommages à la muqueuse causés par la préparation lors de l'interprétation des résultats chez les patients atteints de MII ► Ne doit pas être mélangé ni dilué
Pico-Salax (Ferring) sachets de 10 mg de poudre de picosulfate de sodium/3,5 g d'oxyde de magnésium/12 g d'acide citrique anhydre	1 sachet dissout dans 150 mL d'eau froide, suivi de 1,5-2 L d'une gamme de liquides clairs sur 4 h; consommer une 2e dose, suivie de 1,5-2 L d'une gamme de liquides clairs le matin suivant	3-4 L	N.D.	24,00	
Purg-Odan (Odan) sachets de 10 mg de poudre de picosulfate de sodium/3,5 g d'oxyde de magnésium/12 g d'acide citrique anhydre		3-4 L	N.D.	11,60	
Préparations au sulfate de sodium					
Sutab (Braintree) co. de 1,479 g de sulfate de sodium/0,225 g de sulfate de magnésium/0,188 g de chlorure de potassium	12 co. avec 1,5 L d'eau; répéter le matin 5-8 h avant l'intervention	3 L	150,00	N.H.C.	► Aussi efficace que les solutions de PEG ► Ne semble pas causer de perturbations hydroélectrolytiques significatives, mais l'innocuité est inconnue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou qui présentent des anomalies électrolytiques ► Il faut tenir compte des dommages à la muqueuse causés par la préparation lors de l'interprétation des résultats chez les patients atteints de MII
Suprep (Braintree) sol. orale de 17,5 g de sulfate de sodium/3,13 g de sulfate de potassium/ 1,6 g de sulfate de magnésium	1 flacon (175 mL) dilué dans de l'eau pour obtenir 300 mL, et ajouter 1 L d'eau; répéter le matin suivant	3 L	105,90	N.H.C.	

MII : maladie inflammatoire de l'intestin; PEG : polyéthylèneglycol; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.H.C. : non homologué au Canada
16. *Fleet Phospho-Soda*, une présentation liquide de phosphate de sodium, n'est plus commercialisé aux États-Unis ou au Canada.
17. La poudre *Prepopik* pour reconstitution, qui contenait les mêmes ingrédients actifs que *Clenpiq*, n'est plus commercialisée aux États-Unis; elle est commercialisée sous le nom de *Pico-Salax* au Canada.
18. Lettre Médicale 2018; 42:36.
19. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une préparation en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2021).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Sutab* est conditionné en boîtes contenant 2 flacons de 12 comprimés chacun et un récipient pour mesurer un demi-litre de liquide. Le fabricant recommande d'administrer la préparation intestinale en dose fractionnée sur 2 jours. La première dose doit être prise en début de soirée la veille de la coloscopie et la seconde, le lendemain, 5 à 8 heures avant l'intervention et ≥ 4 heures après la première dose. Les patients doivent prendre un déjeuner

sans résidu (p. ex. œufs, yogourt, café) la veille de la coloscopie, puis ne peuvent consommer que des liquides clairs jusqu'à 2 heures avant l'intervention.

Chaque dose de *Sutab* se compose de 12 comprimés à avaler avec un volume d'eau totalisant 1,5 litre. Les patients doivent avaler les comprimés avec un demi-litre d'eau sur 15 à 20 minutes, en prenant une gorgée d'eau avec chaque comprimé. Ils doivent ensuite boire un demi-litre d'eau en 30 minutes une heure après l'ingestion du dernier comprimé, puis une demi-heure plus tard, boire encore un demi-litre d'eau sur une période de 30 minutes. Si des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées surviennent, il est possible d'interrompre ou de ralentir temporairement la consommation d'eau.

CONCLUSION – La préparation à la coloscopie à base de sulfate de sodium *Sutab* (non homologué au Canada) exige que les patients prennent 24 comprimés au total avec environ 3 litres d'eau en deux doses. Son efficacité semble être comparable à celle d'une solution orale à faible volume de PEG (*MoviPrep*) et d'une solution orale de picosulfate de sodium (*Prepopik*; n'est plus commercialisé aux É.-U. [commercialisé au Canada sous le nom de *Pico-Salax*], mais *Clenpiq* [non homologué au Canada] contient les mêmes ingrédients actifs) pour nettoyer le côlon, mais elle causerait davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux. Il est moins probable que *Sutab* cause la néphropathie par rapport aux comprimés de phosphate de sodium (*OsmoPrep*; non homologué au Canada), mais il n'existe aucune donnée relative à son innocuité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou de troubles électrolytiques. ■

1. ASGE Standards of Practice Committee. Bowel preparation before colonoscopy. Gastrointest Endosc 2015; 81:781.
2. JA DiPalma et coll. A safety and efficacy comparison of a new sulfate-based tablet bowel preparation versus a PEG and ascorbate comparator in adult subjects undergoing colonoscopy. Am J Gastroenterol 2021; 116:319.
3. RL Woosley et KA Romero. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 18 février 2021.

Véricigiuat *(Verquvo)* pour le traitement de l'insuffisance cardiaque

La FDA a homologué le stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) véricigiuat (*Verquvo* – Merck; non homologué au Canada) par voie orale pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) et de décès d'origine cardiovasculaire (CV) après un événement aggravant l'IC (hospitalisation pour IC ou traitement i.v. ambulatoire par un diurétique) chez les patients atteints d'IC chronique symptomatique et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est < 45 %. Le véricigiuat est le deuxième stimulateur de la GCs à être commercialisé aux É.-U. Il a été précédé du riociguat (*Adempas*), qui est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique[1].

TRAITEMENT STANDARD – Les patients atteints d'IC et dont la FEVG est ≤ 40 % sont considérés comme étant atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFER). Les lignes directrices recommandent désormais que tous les patients atteints d'ICFER reçoivent un inhibiteur de l'angiotensine et de la néprilysine (ARNI; sacubitril/valsartan); un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) peuvent être utilisés chez les patients qui ne tolèrent pas les ARNI. Les patients doivent également prendre un bêtabloquant validé par des données probantes (soit le carvédilol, le succinate de métoprolol, le bisoprolol; au Canada, seul le tartrate de métoprolol est commercialisé) et, dans les cas de surcharge volémique, un diurétique. Un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone) et un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (dapagliflozine, empagliflozine) doivent être ajoutés chez les patients qui sont exempts d'insuffisance rénale grave[2-5]. Il faut envisager d'ajouter l'association hydralazine/dinitrate d'isosorbide chez les patients de race noire qui manifestent des symptômes de classe III ou IV selon la NYHA. L'inhibiteur des canaux I_f ivabradine est une option de deuxième intention chez certains patients[6].

Résumé : Véricigiuat *(Verquvo)*

- Premier stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) à avoir reçu l'homologation pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.
- Non homologué au Canada.
- Homologué par la FDA pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès d'origine cardiovasculaire (CV) après un événement aggravant l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique symptomatique et dont la fraction d'éjection est < 45 %.
- Dans une étude clinique, l'ajout de véricigiuat a modestement réduit le risque de survenue d'un paramètre d'évaluation composé du décès d'origine CV et de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque comparativement au placebo.

MODE D'ACTION – L'insuffisance cardiaque est associée à une réduction de la synthèse et à la plus grande dégradation de l'oxyde nitrique (NO) ainsi qu'au ralentissement de l'activité de la GCs. La liaison de NO à la GCs stimule la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), laquelle entraîne le relâchement des muscles lisses et la vasodilatation. Le véricigiuat se lie à la GCs et la stimule de manière indépendante ou non du NO endogène.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs)
Voie d'administration	Orale
Présentation	Comprimés à 2,5, 5 et 10 mg
T_{max}	~1 heure (à jeun); ~4 heures (après un repas)
Métabolisme	Principalement par glucuronidation par l'UGT1A9; < 5 % par les enzymes du cytochrome P450
Élimination	Urine (53 %); selles (45 %)
Demi-vie	30 heures

ÉTUDES CLINIQUES – Pour homologuer le véricigiuat, la FDA s'est basée sur une étude à double insu (VICTORIA) menée auprès de 5050 patients atteints d'IC symptomatique chronique (classe II-IV selon la NYHA) avec FEVG < 45 % qui avaient été hospitalisés pour IC au cours des 6 mois précédents ou avaient nécessité un traitement i.v. ambulatoire par un diurétique au cours des 3 mois précédents. Les patients ont

Tableau 2. Résultats de l'étude VICTORIA[1]

Paramètres d'évaluation[2]	Véricigiuat (n = 2526)	Placebo (n = 2524)
Principal		
Paramètre d'évaluation composé[3]	897 (35,5 %)*	972 (38,5 %)
Secondaires		
Décès d'origine cardiovasculaire	414 (16,4 %)	441 (17,5 %)
Première hospitalisation pour IC	691 (27,4 %)	747 (29,6 %)

*Différence statistiquement significative c. placebo; IC : insuffisance cardiaque
1. PW Armstrong et coll. N Engl J Med 2020; 382:1883.
2. Suivi médian de 10,8 mois.
3. Décès d'origine cardiovasculaire ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

été répartis aléatoirement au véricigiuat (dose cible de 10 mg 1 fois par jour) ou à un placebo, ajouté au traitement standard de l'insuffisance cardiaque dans les deux cas (seuls 15 % des patients prenaient un ARNI). Après une médiane de 10,8 mois, un nombre significativement inférieur de patients sous le véricigiuat a subi un événement du paramètre d'évaluation principal (composé du décès d'origine CV ou de la première hospitalisation pour IC) comparativement aux patients sous le placebo (RRI : 0,90; IC à 95 % : 0,82-0,98). Selon la réduction du risque absolu de 4,2 événements par 100 années-patients, le nombre de patients à traiter (NPT) est de 24. Lorsque le décès d'origine CV et la première hospitalisation pour IC ont été évalués à titre de paramètres distincts, la différence entre le véricigiuat et le placebo n'était pas statistiquement significative (RRI : 0,93; IC à 95 % : 0,81-1,06 et RRI : 0,90; IC à 95 % : 0,81-1,00, respectivement)[7]. Les résultats de l'étude VICTORIA sont résumés au Tableau 2.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude VICTORIA, l'anémie a été observée chez 10 % des patients sous le véricigiuat par rapport à 7 % des patients sous le placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de l'incidence d'hypotension symptomatique ou de syncope.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – En raison de la possibilité d'accroissement du risque d'hypotension, l'emploi concomitant de véricigiuat et d'inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE5) tels que le sildénafil (*Viagra* et autres) n'est pas recommandé.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Le véricigiuat est contre-indiqué pendant la grossesse. Dans des études animales, l'administration de véricigiuat à des rates et à des lapines gravides à des taux 4 à 24 fois plus élevés que l'exposition maximale recommandée chez l'homme a entraîné des malformations cardiaques et des gros vaisseaux, la multiplication des avortements et des résorptions, une baisse du poids des petits et une augmentation de la mortalité. Une méthode de contraception efficace est recommandée pendant le traitement et un mois après l'arrêt du véricigiuat.

Le véricigiuat est présent dans le lait des rates qui allaitent et il est probable que le médicament ou ses métabolites soient présents dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant la prise du médicament.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – La dose initiale recommandée de véricigiuat est de 2,5 mg 1 fois par jour avec de la nourriture; la dose quotidienne doit être doublée toutes les deux semaines en fonction de la tolérabilité jusqu'à la dose cible quotidienne de 10 mg. Un approvisionnement de 30 jours de véricigiuat coûte 582,90 $ US[8].

CONCLUSION – Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (ICFER) ayant récemment été hospitalisés pour IC ou qui ont nécessité un traitement i.v. ambulatoire par un diurétique, l'ajout de véricigiuat (*Verquvo*; non homologué au Canada) au traitement standard a modestement réduit le risque de survenue d'un paramètre d'évaluation composé du décès d'origine cardiovasculaire ou de la première hospitalisation pour IC après une médiane de 10,8 mois. L'efficacité du médicament chez les patients sous un traitement optimisé de l'IC qui comprend le sacubitril/valsartan (*Entresto*) et un inhibiteur du SGLT2 est inconnue. Des données d'efficacité à long terme sont nécessaires. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau comparateur : Quelques médicaments contre l'ICFER
http://medicalletter.org/TML-article-1619e

1. Riociguat (Adempas) pour traiter l'hypertension pulmonaire. Lettre Médicale 2014; 37:97.
2. TM Maddox et coll. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2021; 77:772.
3. Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique. Lettre Médicale 2019; 43:1.
4. Empagliflozine (Jardiance) contre l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2020; 44:129.
5. Dapagliflozine (Farxiga) – Nouvelle indication pour l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2020; 44:54.
6. Ivabradine (Corlanor) contre l'insuffisance cardiaque. Lettre Médicale 2015; 39:33.
7. PW Armstrong et coll. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020; 382:1883.
8. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose maximale habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 février 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/drug-pricing-policy.

Olicéridine (*Olinvyk*) – Un nouvel opioïde contre la douleur intense

L'agoniste des récepteurs opioïdes par voie i.v. olicéridine (*Olinvyk* – Trevena; non homologué au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la douleur aiguë suffisamment intense pour nécessiter un traitement opioïde et pour laquelle les autres options thérapeutiques ne conviennent pas[1,2].

MODE D'ACTION – La liaison d'un agoniste des récepteurs opioïdes aux récepteurs opioïdes mu stimule la protéine G, qui serait le principal médiateur de l'analgésie induite par les opioïdes, et stimule également le recrutement des ß-arrestines, qui serait une cause des effets indésirables des opioïdes. L'olicéridine couple les récepteurs opioïdes mu aux protéines G de préférence, ce qui désactive la voie de signalisation des ß-arrestines. Dans des études animales, l'olicéridine a conservé l'efficacité analgésique de la morphine avec un taux inférieur de dépression respiratoire et d'effets indésirables gastro-intestinaux[3].

Tableau 1. Pharmacologie	
Classe	Agoniste des récepteurs opioïdes
Présentation	Flacons à dose unique de 1 mg/mL et 2 mg/2 mL; flacons de 30 mg/30 mL pour l'analgésie contrôlée par le patient
Début de l'analgésie	2-5 minutes
Métabolisme	Principalement par les CYP3A4 et 2D6 et, dans une moindre mesure, par les CYP2C9 et 2C19
Élimination	Principalement par oxydation, puis par glucuronidation
Demi-vie	Olicéridine : 1,3-3 heures

ÉTUDES CLINIQUES – Dans deux études à double insu, contrôlées par placebo et traitement actif, des adultes souffrant de douleur aiguë modérée à intense après une bunionectomie (n = 389; APOLLO 1) ou une abdominoplastie (n = 401; APOLLO 2) ont été répartis aléatoirement à l'olicéridine, la morphine ou un placebo par analgésie contrôlée par le patient (ACP). Des doses supplémentaires étaient administrées au besoin par les cliniciens. Dans les deux études, le taux de réponse sous les doses sur demande de 0,35 et 0,5 mg d'olicéridine a été significativement plus élevé que sous le placebo et numériquement plus faible que le taux obtenu sous la morphine (voir le Tableau 2). Dans les deux études, la dose quotidienne cumulative maximale d'olicéridine était de 60 mg sur 12 heures; l'homologation subséquente de la FDA limitait la dose quotidienne totale à 27 mg en raison d'inquiétudes concernant l'allongement de l'intervalle QT[4,5].

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur l'olicéridine	
Traitement	**Taux de réponse[1]**
APOLLO 1[2]	
Olicéridine à 0,1 mg (n = 76)[3]	50,0 %*
Olicéridine à 0,35 mg (n = 79)[3]	62,0 %*
Olicéridine à 0,5 mg (n = 79)[3]	65,8 %*
Morphine à 1 mg (n = 76)[4]	71,1 %*
Placebo (n = 79)	15,2 %
APOLLO 2[5]	
Olicéridine à 0,1 mg (n = 77)[3]	61,0 %*
Olicéridine à 0,35 mg (n = 80)[3]	76,3 %*
Olicéridine à 0,5 mg (n = 80)[3]	70,0 %*
Morphine à 1 mg (n = 83)[4]	78,3 %*
Placebo (n = 81)	45,7 %

* Différence statistiquement significative c. placebo.

1. Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 30 % de la somme pondérée dans le temps de la différence d'intensité de la douleur par rapport à la valeur initiale sur 48 heures (APOLLO 1) ou 24 heures (APOLLO 2) sans utiliser d'analgésiques de secours ni abandonner précocement l'étude, et sans atteindre la dose limite du médicament de l'étude.
2. Patients souffrant de douleur aiguë modérée à intense après une bunionectomie. ER Viscusi et coll. J Pain Res 2019; 12:927.
3. Tous les patients ont été répartis aléatoirement à une dose d'attaque de 1,5 mg d'olicéridine. Les patients ont reçu des doses sur demande de 0,1 mg, 0,35 mg ou 0,5 mg, administrées par ACP (verrouillage de 6 minutes) et des doses supplémentaires de 0,75 mg administrées au besoin par les cliniciens, à compter d'une heure après la dose d'attaque, puis toutes les heures. La dose quotidienne cumulative maximale d'olicéridine était de 60 mg sur 12 heures.
4. Les patients ont été répartis aléatoirement à une dose d'attaque de 4 mg, et à des doses sur demande de 1 mg administrées par ACP (verrouillage de 6 minutes) et à des doses supplémentaires de 2 mg administrées au besoin par les cliniciens, à compter d'une heure après la dose d'attaque, puis toutes les heures.
5. Patients souffrant de douleur aiguë modérée à intense après une abdominoplastie. NK Singla et coll. Pain Pract 2019; 19:715.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études APOLLO, moins de patients ont présenté des nausées, des vomissements ou la constipation, et le recours aux antiémétiques de secours était significativement plus faible sous l'olicéridine que sous la morphine.

Aux doses habituelles, les opioïdes, y compris l'olicéridine, causent la dépression respiratoire menaçant la vie et l'apnée surtout chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes et ceux qui sont atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique, cœur pulmonaire, réserve respiratoire réduite ou dépression respiratoire préexistante. Ces effets sont réversibles avec la naloxone. Dans les études cliniques, le fardeau de l'innocuité respiratoire liée à l'olicéridine, quantifié par l'incidence et la durée cumulative des événements d'innocuité respiratoire, ne différait pas de façon statistiquement significative de celui de la morphine.

Un léger allongement de l'intervalle QT a été rapporté sous des doses quotidiennes cumulatives atteignant 27 mg; l'effet de doses supérieures à 27 mg/jour sur l'intervalle QT n'a pas été établi.

TOLÉRANCE – La tolérance à l'effet analgésique des opioïdes apparaît au moins aussi rapidement que la tolérance aux effets indésirables (sauf la constipation). Une tolérance croisée existe entre tous les agonistes complets, mais elle n'est pas totale.

DÉPENDANCE PHYSIQUE – Une dépendance physique cliniquement significative se développe après plusieurs jours d'utilisation continue d'un opioïde. Des symptômes de sevrage se manifestent dans les cas où le médicament est arrêté soudainement, ou un antagoniste ou un agoniste partiel des récepteurs opioïdes est administré à un patient physiquement dépendant. L'olicéridine appartient à l'annexe II des substances contrôlées de la DEA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi d'opioïdes et d'alcool, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines, de sédatifs/hypnotiques tels que benzodiazépines ou barbituriques, d'antidépresseurs tricycliques ou d'autres dépresseurs du SNC augmente le risque de dépression respiratoire et de décès. Rétention urinaire et constipation grave pouvant entraîner un iléus paralytique pourraient survenir à l'emploi simultané d'un opioïde et d'un anticholinergique. L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sérotoninergiques cause le syndrome sérotoninergique. L'emploi d'un opioïde dans les 14 jours avant ou après un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) cause également un syndrome sérotoninergique ou une toxicité opioïde; il n'est donc pas recommandé.

Il est possible que les concentrations plasmatiques d'olicéridine augmentent chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 ou les patients qui prennent simultanément des inhibiteurs modérés ou puissants des CYP2D6 ou 3A4; il pourrait être nécessaire de réduire la dose d'olicéridine chez ces patients. La coadministration avec des inducteurs du CYP3A4 réduit les concentrations sériques d'olicéridine et peut-être aussi son efficacité[6].

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'olicéridine n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Le médicament ne doit pas être utilisé pendant ou immédiatement avant l'accouchement, car il cause la dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Résumé : Olicéridine (*Olinvyk*)

- Agoniste des récepteurs opioïdes i.v. homologué par la FDA pour le traitement de la douleur aiguë intense.
- Non homologué au Canada.
- Agoniste des récepteurs opioïdes mu avec action biaisée sur la protéine G et recrutement moins important de ß-arrestine que les opioïdes classiques, ce qui pourrait théoriquement réduire le risque d'effets indésirables liés aux opioïdes tels que la dépression respiratoire et la toxicité gastro-intestinale.
- Dans deux études avec répartition aléatoire et à double insu, le taux de réponse à l'olicéridine était significativement supérieur au taux mesuré sous le placebo et il était numériquement plus faible que sous la morphine.
- Le fardeau d'innocuité respiratoire de l'olicéridine n'était pas significativement différent de celui de la morphine.
- Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient moins fréquents sous l'olicéridine que sous la morphine.
- La monographie précise une dose quotidienne cumulative maximale de 27 mg en raison d'inquiétudes liées à l'allongement de l'intervalle QT.

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

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – Selon le fabricant, 1 mg d'olicéridine est équipotent à 5 mg de morphine. La dose initiale recommandée d'olicéridine est de 1,5 mg i.v. Chez les patients sous ACP, la dose sur demande recommandée est de 0,35 mg, avec verrouillage de 6 minutes; une dose sur demande de 0,5 mg peut être envisagée. Des doses supplémentaires de 0,75 mg peuvent être administrées par un professionnel de la santé 1 heure après la dose initiale et toutes les heures ensuite si nécessaire. La dose quotidienne cumulative maximale d'olicéridine est de 27 mg. Si l'analgésie adéquate est hors d'atteinte avec la dose maximale, il faut utiliser un autre analgésique jusqu'à ce que l'olicéridine puisse être administrée le jour suivant. Dans les études cliniques, le délai médian pour atteindre une dose cumulative de 27 mg était de 13,6 à 19,4 heures[7]. L'utilisation du médicament pendant plus de 48 heures n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Un flacon de 30 mg/30 mL d'olicéridine destinée à l'ACP coûte 110 $ US et une seringue de 30 mg/mL de morphine destinée à l'ACP (non commercialisée au Canada) coûte 12 $ US[8].

CONCLUSION – Dans deux études cliniques de 48 heures, l'agoniste des récepteurs opioïdes mu avec action biaisée sur la protéine G olicéridine (*Olinvyk*; non homologué au Canada) s'est révélé être supérieur au placebo, mais pas à la morphine, pour soulager la douleur postopératoire aiguë modérée à intense. Le fardeau d'innocuité respiratoire de l'olicéridine n'était pas significativement inférieur à celui de la morphine, mais l'olicéridine semble causer moins de toxicité gastro-intestinale. Vu les données cliniques limitées sur l'olicéridine, la limite posologique de 27 mg par jour et son coût plus élevé, la morphine et d'autres opioïdes génériques utilisés depuis des décennies sont préférables. ■

1. Médicaments non opioïdes contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 41:187.
2. Opioïdes contre la douleur. Lettre Médicale 2018; 42:9.
3. SM DeWire et coll. A G protein-biased ligand at the μ-opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. J Pharmacol Exper Ther 2013; 344:708.
4. ER Viscusi et coll. APOLLO-1: a randomized placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein-biased ligand at the μ-opioid receptor, for management of moderate-to-severe acute pain following bunionectomy. J Pain Res 2019; 12:927.
5. NK Singla et coll. APOLLO-2: a randomized, placebo and active-controlled phase III study investigating oliceridine (TRV130), a G protein–biased ligand at the μ-opioid receptor, for management of moderate to severe acute pain following abdominoplasty. Pain Pract 2019; 19:715.
6. 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.
7. FDA. Multi-discipline review. Accessible à : Bit.ly/2Zp5klL. Consulté le 18 février 2021.
8. 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 février 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/drug-pricing-policy.

Suppléments d'ashwagandha

L'ashwagandha est un extrait des racines d'un arbuste à feuillage persistant (*Withania somnifera*) trouvé en Inde qui est utilisé comme « tonique » depuis des siècles. Aucun composant spécifique n'a été identifié comme ingrédient actif. Les suppléments naturels contenant de l'ashwagandha, aussi appelé cerise d'hiver et ginseng indien, font présentement l'objet d'une vaste promotion au Canada et aux États-Unis pour le traitement de la douleur, de l'anxiété, du stress, de la fatigue, des troubles du sommeil, du déclin cognitif, du diabète, de l'arthrite, de la stérilité masculine et de divers cancers[1].

DISPONIBILITÉ – L'ashwagandha est commercialisé en comprimés, capsules, extraits liquides, bonbons gommeux et poudres. Tous les produits contenant de l'ashwagandha commercialisés aux États-Unis sont considérés comme des suppléments naturels à base de plante; ils ne sont homologués dans aucune indication par la FDA. Au Canada, les produits contenant de l'ashwagandha sont des produits de santé naturels dont l'innocuité et l'efficacité ont fait l'objet de l'examen de Santé Canada[13]. Comme tous les suppléments de santé naturels, la puissance et la pureté des produits contenant l'ashwagandha peuvent varier.

EFFICACITÉ – Aucune étude d'envergure avec répartition aléatoire et bien contrôlée n'a porté sur l'ashwagandha pour quelque indication que ce soit. Quelques petites études cliniques laissent croire que l'ashwagandha soulagerait le stress et l'anxiété[2], augmenterait le taux d'hormone thyroïdienne dans les cas d'hypothyroïdie subclinique[3], aiguiserait la mémoire, accélérerait le traitement de l'information et améliorerait l'attention[4], augmenterait le nombre de spermatozoïdes[5], bonifierait le sommeil[6] et atténuerait les symptômes dépressifs chez les patients schizophréniques[7], et ces études laissent aussi penser que l'ashwagandha exercerait une activité cytotoxique sur certaines lignées de cellules cancéreuses[8].

EFFETS INDÉSIRABLES – Diarrhée sévère, brûlure et décoloration de la peau ainsi que sédation peuvent survenir avec l'ashwagandha. Aucun effet indésirable majeur n'a été signalé dans le cadre des études cliniques, mais certains

rapports de cas sont préoccupants. Une lésion hépatique grave a été signalée chez certains patients qui prenaient des produits naturels contenant de l'ashwagandha[9]. Une intoxication aux métaux lourds accompagnée d'anémie hémolytique et de douleur abdominale a été signalée chez un jeune homme qui prenait des comprimés d'ashwagandha contaminés au plomb et contenant des traces d'arsenic[10]. Une thyrotoxicose est survenue chez une jeune femme qui prenait un extrait naturel d'ashwagandha[11]. L'ashwagandha augmente le taux de testostérone et ne doit pas être utilisé chez les hommes atteints de cancer de la prostate hormonosensible[12].

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi simultané d'ashwagandha et de médicaments dotés de propriétés sédatives, comme les benzodiazépines ou les antiépileptiques, pourrait avoir des effets additifs.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'ashwagandha causerait des fausses-couches; il ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe pas de données relatives à l'innocuité de l'ashwagandha pendant l'allaitement.

CONCLUSION – Il n'existe aucune donnée convaincante selon laquelle les suppléments d'ashwagandha soient efficaces ou sécuritaires pour quelque indication que ce soit; il faut par conséquent déconseiller aux patients de le prendre. Des médicaments sont homologués par Santé Canada et la FDA pour traiter toutes les affections revendiquées par ces suppléments naturels. ■

1. N Tendon et SS Yadav. Safety and clinical effectiveness of Withania somnifera (Linn.) Dunal root in human ailments. J Ethnopharmaco 2020; 255:112768.
2. AL Lopresti et coll. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (Withania somnifera) extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Medicine (Baltimore) 2019; 98:e17186.
3. AK Sharma et coll. Efficacy and safety of ashwagandha root extract in subclinical hypothyroid patients: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. J Altern Complement Med 2018; 24:243.
4. D Choudhary et coll. Efficacy and safety of ashwagandha (Withania somnifera (L.) Dunal) root extract in improving memory and cognitive functions. J Diet Suppl 2017; 14:599.
5. P Sengupta et coll. Role of Withania somnifera (ashwagandha) in the management of male infertility. Reprod Biomed Online 2018; 36:311.
6. D Langade et coll. Efficacy and safety of ashwagandha (Withania somnifera) root extract in insomnia and anxiety: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Cureus 2019; 11:e5797.
7. JM Gannon et coll. Effects of a standardized extract of Withania somnifera (ashwagandha) on depression and anxiety symptoms in persons with schizophrenia participating in a randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Clin Psychiatry 2019; 31:123.
8. W Ahmed et coll. Antioxidant activity and apoptotic induction as mechanisms of action of Withania somnifera (ashwagandha) against a hepatocellular carcinoma cell line. J Int Med Res 2018; 46:1358.
9. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012. Accessible à : https://bit.ly/3casHHj. Consulté le 26 janvier 2021.
10. M Toniolo et coll. Haemolytic anemia and abdominal pain – a cause not to be missed. Br J Clin Pharmacol 2011; 72:168.
11. CS van der Hooft et coll. Thyrotoxicosis following the use of ashwagandha. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149:2637.
12. S WankhedeS. et coll. Examining the effect of Withania somnifera supplementation on muscle strength and recovery: a randomized controlled trial. J Int Soc Sports Nutr 2015; 12:43.
13. Santé Canada. Règlement sur les produits de santé naturels au Canada. Accessible à : bit.ly/3uiX1pA. Consulté le 22 février 2021.

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

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

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

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

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

Droit d'auteur avertissement:*The Medical Letter* est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommendations 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 dommage-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

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

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

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

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

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

Connectez-vous:

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- **Issue-based CME – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 post-activity questions, and submit answers online. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: $15/2 credits.**
- **Comprehensive Activities – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). $79.50/activity or $74.50/activity with AutoRenew.**

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2021. 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:
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 sodium sulfate-based tablets *(Sutab)* for bowel cleansing before colonoscopy.
2. Review the efficacy and safety of vericiguat *(Verquvo)* for treatment of heart failure.
3. Review the efficacy and safety of IV oliceridine *(Olinvyk)* for treatment of severe acute pain.
4. Review the efficacy and safety of ashwagandha supplements.

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 1619 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #41-50 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

Sodium Sulfate-Based Tablets *(Sutab)* for Colonoscopy Preparation

1. In clinical trials, approximately what proportion of patients achieved successful bowel cleansing with *Sutab*?
   a. 75%
   b. 88%
   c. 92%
   d. 97%

2. In clinical trials, the rate of GI adverse effects with *Sutab* was:
   a. higher than that with a low-volume PEG-based oral solution *(MoviPrep)*
   b. lower than that with a sodium picosulfate-based oral solution *(Prepopik)*
   c. similar to that with a low-volume PEG-based oral solution *(MoviPrep)*
   d. similar to that with a sodium picosulfate-based oral solution *(Prepopik)*

3. Each 12-tablet dose of *Sutab* should be taken with about how much water?
   a. 32 ounces
   b. 48 ounces
   c. 64 ounces
   d. 96 ounces

Vericiguat *(Verquvo)* for Heart Failure

4. In the VICTORIA trial, after a median of 10.8 months, a composite of cardiovascular death or first hospitalization for heart failure had occurred in 38.5% of patients who received placebo compared to what percentage of patients treated with vericiguat?
   a. 12.4%
   b. 19.1%
   c. 27.5%
   d. 35.5%

5. In the VICTORIA trial, which of the following adverse effects occurred in ≥5% of patients treated with vericiguat and at a higher rate than with placebo?
   a. hyperkalemia
   b. anemia
   c. increased serum creatinine
   d. all of the above

6. Which of the following statements about vericiguat is correct?
   a. taking it with a phosphodiesterase-5 inhibitor is not recommended
   b. it is contraindicated for use during pregnancy
   c. it is taken orally once daily
   d. all of the above

Oliceridine *(Olinvyk)* — A New Opioid for Severe Pain

7. In the APOLLO trials in patients with moderate to severe postoperative pain, response rates with the 0.35- and 0.5-mg demand doses of oliceridine were:
   a. significantly higher than those with placebo
   b. significantly higher than those with morphine
   c. significantly higher than those with oxycodone
   d. significantly higher than those with ketorolac

8. In the APOLLO trials, oliceridine, compared to morphine, was associated with lower rates of:
   a. GI adverse effects
   b. respiratory depression
   c. physical dependence
   d. all of the above

9. The maximum recommended daily dose of oliceridine is 27 mg because:
   a. higher doses have been associated with accumulation of active metabolites
   b. of concerns about QT-interval prolongation with higher doses
   c. higher doses have been associated with hepatotoxicity
   d. higher doses have been associated with an increased risk of respiratory depression

Ashwagandha Supplements

10. Use of ashwagandha supplements can cause:
    a. sedation
    b. skin discoloration
    c. increased testosterone levels
    d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-619-H01-P; Release: February 25, 2021, Expire: February 24, 2022
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022