

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 7

26 juillet 2021

ML
1627

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Arrêté d'urgence pour le sotrovimab contre la COVID-19	p. 49
Viloxazine ER (<i>Qelbree</i>) contre le TDAH	p. 50
Estérotrol/drospirénone (<i>Nextstellis</i>) – Un nouveau contraceptif oral combiné	p. 53
<i>Jatenzo</i> – Testostérone orale pour le traitement de l'hypogonadisme	p. 55

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées 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 45, N° 7 (ML 1627)

26 juillet 2021

ML
1627

DANS CE NUMÉRO

Arrêté d'urgence pour le sotrovimab contre la COVID-19	p. 49
Viloxazine ER (<i>Qelbree</i>) contre le TDAH	p. 50
Estérol/drospirénone (<i>Nextstellis</i>) – Un nouveau contraceptif oral combiné	p. 53
<i>Jatenzo</i> – Testostérone orale pour le traitement de l'hypogonadisme	p. 55

► Arrêté d'urgence pour le sotrovimab contre la COVID-19

La FDA a émis un arrêté d'urgence pour l'anticorps monoclonal expérimental sotrovimab (VIR-7831; GSK/Vir Biotechnology) pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les patients de ≥ 12 ans, de ≥ 40 kg jugés être à risque élevé d'hospitalisation et de décès et/ou de progression vers une atteinte grave¹. Le sotrovimab est présentement à l'étude par Santé Canada⁸. Deux autres schémas d'anticorps monoclonaux sont autorisés dans la même indication : le casirivimab (REGN10933) et l'imdévimab (REGN10987) à administrer ensemble² (autorisé pour la vente au Canada par arrêté d'urgence⁹), et le bamlanivimab (LY-CoV555) et l'étesevimab (LYCoVo16) à administrer ensemble³ (présentement à l'étude par Santé Canada¹⁰). En avril 2021, la FDA a révoqué l'arrêté d'urgence pour le bamlanivimab administré seul parce qu'un pourcentage croissant de cas de COVID-19 aux États-Unis est causé par des variants du SRAS-CoV-2 qui sont résistants à la monothérapie avec ce médicament⁴; Santé Canada a émis un avis de sécurité concernant un risque d'échec thérapeutique.

ADMISSIBILITÉ – La FDA a récemment élargi les critères selon lesquels un patient atteint de COVID-19 est considéré présenter un risque élevé de progression de la maladie. Tous les patients ambulatoires de ≥ 12 ans en surpoids, les femmes enceintes ou les patients atteints de maladie cardiovasculaire, d'hypertension artérielle ou de maladie respiratoire chronique sont désormais admissibles à un traitement à base d'anticorps monoclonal (voir le Tableau 1)^{5,6}.

Les anticorps monoclonaux sont associés à des résultats cliniques plus graves lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 qui nécessitent l'oxygénothérapie à débit élevé ou la ventilation mécanique. Le sotrovimab et les autres anticorps monoclonaux ne sont pas autorisés chez les patients hospitalisés ou qui nécessitent l'oxygénothérapie en raison de la COVID-19.

MODE D'ACTION – Le sotrovimab se lie à un épitope préservé de la protéine S du SRAS-CoV-2. Le mode d'action exact du sotrovimab est inconnu, mais il semble empêcher la fusion des membranes après la liaison du virus au récepteur ECA2 humain.

Situations à risque élevé pour les patients ambulatoires atteints de la COVID-19¹

- ▶ Âge ≥ 65 ans
- ▶ IMC ≥ 25 kg/m² (ou chez les patients de 12 à 17 ans, IMC $\geq 85^{\text{e}}$ percentile pour l'âge et le sexe)
- ▶ Grossesse
- ▶ Insuffisance rénale chronique
- ▶ Diabète
- ▶ Maladie cardiovasculaire
- ▶ Hypertension
- ▶ MPOC, asthme modéré ou grave, ou autre maladie respiratoire chronique
- ▶ Traitement immunosuppresseur en cours
- ▶ Anémie falciforme
- ▶ Maladie cardiaque congénitale ou acquise
- ▶ Troubles neurodéveloppementaux (p. ex. paralysie cérébrale) ou autre atteinte qui complique la situation médicale
- ▶ Dépendance à une technologie médicale (p. ex. trachéotomie, gastrostomie ou ventilation à pression positive [non liée à la COVID-19])

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; IMC : indice de masse corporelle.

1. Les adultes et enfants (≥ 12 ans, ≥ 40 kg) qui présentent ≥ 1 des critères ci-dessus sont jugés être à risque élevé d'hospitalisation et/ou de progression vers la COVID-19 grave et sont admissibles à un traitement par anticorps monoclonaux (FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of sotrovimab. Accessible à : <https://www.fda.gov/media/149534/download>. Consulté le 3 juin 2021).

2. Basé sur les courbes de croissance des CDC (<https://bit.ly/36U0twf>).

ÉTUDES CLINIQUES – L'arrêté d'urgence reposait sur les résultats intérimaires d'une étude à double insu non publiée (COMET-ICE; résumée sur la fiche signalétique de la FDA) menée auprès de 583 personnes ambulatoires de ≥ 55 ans atteintes de COVID-19 légère à modérée ou qui présentaient au moins une comorbidité (diabète, obésité, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, MPOC ou asthme modéré à grave). Les patients ont été répartis aléatoirement à une seule perfusion i.v. de 500 mg de sotrovimab ou d'un placebo. Le paramètre d'évaluation principal, soit la progression de la COVID-19 (hospitalisation pendant > 24 heures ou décès) au jour 29, est survenu chez 1 % des patients sous le sotrovimab et 7 % des patients sous le placebo (RRI : 0,14 [IC à 95 % : 0,04-0,56]; NPT : 16,2)⁶.

Aucune étude n'a directement comparé le sotrovimab au casirivimab/imdévimab ni au bamlanivimab/étésevimab.

VARIANTS – L'Organisation mondiale de la santé a renommé les variants du virus causant la COVID-19 en utilisant l'alphabet grec pour éviter toute confusion et stigmatisation. Le sotrovimab semble avoir maintenu son activité contre les variants B.1.1.7 (alpha; R.-U.), B.1.351 (bêta; Afrique du Sud), P.1 (gamma; Brésil), B.1.427/B.1.429 (epsilon; Californie), B.1.526 (iota; New York) et B.1.617 (delta; Inde) du virus SRAS-CoV-2. Le casirivimab et l'imdévumab semblent également avoir maintenu leur activité contre les variants dominants, mais il n'existe pas de données relatives à leur efficacité contre la souche B.1.617. Il est peu probable que le bamlanivimab et l'étésevimab soient actifs contre les variants B.1.351 et P.1; leur distribution dans les états américains où ces variants causent > 10 % des cas de COVID-19 a été interrompue⁷.

Des variants d'épitopes apparus en cours de traitement ont été détectés chez 8 patients sous le sotrovimab dans le cadre de l'étude COMET-ICE; certaines de ces substitutions réduisent la sensibilité au médicament⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment liés au sotrovimab dans l'étude COMET-ICE étaient éruptions cutanées (2 %) et diarrhée (1 %). Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, sont survenues rarement à l'emploi des anticorps monoclonaux, y compris le sotrovimab, pour le traitement de la COVID-19.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Le sotrovimab est conditionné en flacons de 500 mg/8 mL, qui doivent être réfrigérés durant l'entreposage. La posologie autorisée est de 500 mg en perfusion i.v. de 30 minutes après dilution dans 50 ou 100 mL de solution saline. Si la solution ne peut être utilisée immédiatement après la dilution, elle peut être réfrigérée jusqu'à 24 heures ou laissée à température ambiante jusqu'à 4 heures, temps de perfusion compris. Le sotrovimab doit reposer à température ambiante pendant 15 minutes avant la dilution ou la perfusion.

Le sotrovimab doit être administré dès que possible après un test de dépistage positif du SRAS-CoV-2 et dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19. Les patients doivent être traités dans un établissement doté du personnel et de l'équipement nécessaires pour prendre en charge l'anaphylaxie et doivent être surveillés pour déceler toute réaction d'hypersensibilité durant l'administration du médicament et pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.

DISPONIBILITÉ – Durant l'arrêté d'urgence, le sotrovimab est distribué par le grossiste AmerisourceBergen. Pour de plus amples renseignements sur la disponibilité du sotrovimab et sur la façon de le commander, consulter www.sotrovimab.com/hcp/access.

CONCLUSION – La FDA a émis un arrêté d'urgence pour l'anticorps monoclonal sotrovimab (VIR-7831) pour le traitement i.v. de la COVID-19 légère à modérée chez les patients qui présentent un risque élevé d'évolution vers une atteinte grave. Le sotrovimab est à l'étude par Santé Canada. Dans une étude à double insu, l'administration du médicament à des adultes ambulatoires à risque élevé ayant reçu un diagnostic récent de COVID-19 a diminué le risque d'hospitalisation ou de décès. Le sotrovimab semble

conserver son efficacité contre les variants dominants du SRAS-CoV-2. Aucune étude n'a directement comparé le sotrovimab aux autres anticorps monoclonaux pour le traitement de la COVID-19. ■

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes additional monoclonal antibody for treatment of COVID-19. May 26, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2SKgYYf>. Consulté le 3 juin 2021.
2. Autorisation d'urgence pour le casirivimab et l'imdévumab contre la COVID-19. Lettre Médicale 2021; 44:153.
3. Arrêté d'urgence pour le bamlanivimab et l'étésevimab contre la COVID-19. Lettre Médicale 2021; 45:1.
4. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes Emergency Use Authorization for monoclonal antibody bamlanivimab. April 16, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/34Brmjt>. Consulté le 3 juin 2021.
5. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: May 21, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3fFoEUB>. Consulté le 3 juin 2021.
6. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization (EUA) of sotrovimab. May 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2TfoomJ>. Consulté le 3 juin 2021.
7. HHS. Public Health Emergency. Important update: May 26, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3cbKugy>. Consulté le 3 juin 2021.
8. Santé Canada. Sotrovimab. Accessible à <https://bit.ly/3gjBCaX>. Consulté le 3 juin 2021.
9. Santé Canada. Liste de vaccins et traitements pour la COVID-19. Accessible à : <https://bit.ly/3hFCRAC>. Consulté le 3 juin 2021.
10. Santé Canada. Autorisation de médicament et de vaccin contre la COVID-19 : Liste des demandes reçues. Accessible à : <https://bit.ly/3hBdgZQ>. Consulté le 3 juin 2021.
11. Santé Canada. Risque potentiel d'échec du traitement en raison de la circulation de variants résistants du SRAS-CoV-2. Accessible à <https://bit.ly/3wsF0W5>. Consulté le 3 juin 2021.

► Viloxazine ER (*Qelbree*) contre le TDAH

La FDA a homologué les capsules à libération prolongée de viloxazine (*Qelbree* – Supernus; non homologué au Canada) pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans. La viloxazine est le deuxième inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline à recevoir l'homologation aux États-Unis pour le traitement du TDAH; l'atomoxétine (*Strattera* et génériques) a été homologuée en 2002 aux É.-U. et en 2005 au Canada.

TRAITEMENT STANDARD – Les **stimulants** tels que les amphétamines et le méthylphénidate sont les médicaments de choix pour traiter le TDAH. Aux États-Unis, ils sont inscrits à l'annexe II des substances contrôlées (au Canada, à l'annexe III des substances contrôlées). Les effets indésirables fréquents sont perte d'appétit, perte pondérale, douleur abdominale, céphalées et retard de l'endormissement. La prise prolongée de stimulants est associée à une réduction de la taille adulte. Des symptômes psychotiques et des événements cardiovasculaires sont possibles.

Les **non-stimulants** comme l'atomoxétine et les agonistes α_2 clonidine et guanfacine ne sont pas des substances

contrôlées. Ils sont moins efficaces que les stimulants, mais seraient préférables chez les enfants d'âge scolaire, car ils causent moins d'effets indésirables¹. Les non-stimulants sont utilisés en monothérapie initiale, en association avec des stimulants, ou lorsque les stimulants sont contre-indiqués, inefficaces ou non tolérés. L'atomoxétine cause somnolence, nausées, vomissements, accélération de la fréquence cardiaque, hausse de la tension artérielle, retard de la croissance, et elle est liée à un risque accru de pensées suicidaires. La clonidine et la guanfacine causent la somnolence, des étourdissements et l'hypotension.

Chez les patients d'âge scolaire, il est fortement recommandé d'ajouter à la pharmacothérapie une formation des parents en matière de gestion du comportement et/ou des interventions comportementales en classe².

MODE D'ACTION – Tout comme l'atomoxétine, la viloxazine inhibe la recapture de la noradrénaline dans le cerveau, mais de façon moins puissante que l'atomoxétine; la signification clinique de cette différence est inconnue. Au contraire de l'atomoxétine, la viloxazine agit également *in vitro* comme agoniste de la sérotonine (5-HT)_{2B} et antagoniste 5-HT_{2C}. Dans les études animales, la viloxazine a augmenté le taux extracellulaire de sérotonine dans le cortex préfrontal, et ses effets sur les récepteurs 5-HT ont montré inhiber l'hyperactivité locomotrice³.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline
Présentation	Capsules à libération prolongée à 100, 150 et 200 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max} (médiane)	~5 heures; un repas riche en graisses retarde le T _{max} de ~2 heures
Métabolisme	Principalement par le CYP2D6, l'UGT1A9 et l'UGT2B15
Élimination	Rénale (90 % dans l'urine; < 1 % dans les selles)
Demi-vie (moyenne)	7,02 heures

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation par la FDA de la viloxazine à libération prolongée pour le traitement du TDAH reposait sur trois études avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo, dont deux ont été menées auprès d'enfants de 6 à 11 ans et une auprès d'adolescents de 12 à 17 ans. Après une phase d'ajustement de la dose, les patients ont reçu pendant 5 semaines un traitement d'entretien unique quotidien par la viloxazine ou un placebo. Dans les trois études, l'atténuation moyenne par rapport au départ des symptômes de TDAH, évaluée au moyen de l'échelle ADHD-RS-5 (*ADHD Rating Scale-5*; paramètre d'évaluation principal) et de l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*) était significativement plus marquée sous le médicament actif que sous le placebo (voir le Tableau 2)⁴⁻⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Durant les études cliniques, somnolence, fatigue, insomnie, perte d'appétit, irritabilité, nausées, vomissements et céphalées sont survenus chez

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur la viloxazine

Traitement	Score ADHD-RS-5 ¹		Score CGI-I ²
	Départ	Variation	
Étude 1 (6-11 ans; 6 semaines ³ ; N = 477) ⁴			
Viloxazine ER à 200 mg/jour	44,0	-17,7*	2,6*
Viloxazine ER à 100 mg/jour	45,0	-16,6*	2,7*
Placebo	43,6	-10,9	3,1
Étude 2 (6-11 ans; 8 semaines ³ ; N = 313) ⁵			
Viloxazine ER à 400 mg/jour	45,0	-17,5*	2,4*
Viloxazine ER à 200 mg/jour	43,8	-17,6*	2,5*
Placebo	43,5	-11,7	3,0
Étude 3 (12-17 ans; 6 semaines ³ ; N = 310) ⁶			
Viloxazine ER à 400 mg/jour	39,4	-16,5*	2,6*
Viloxazine ER à 200 mg/jour	39,9	-16,0*	2,6*
Placebo	40,5	-11,4	3,1

*Différence statistiquement significative c. placebo; ER : libération prolongée.

1. ADHD-RS-5 : échelle *ADHD Rating Scale-5*. Scores moyens évalués sur une échelle de 0 à 56, les scores plus élevés indiquent des symptômes de TDAH plus sévères.
2. CGI-I : *Clinical Global Impression-Improvement*. Scores moyens évalués sur une échelle de 1 à 7, où 1 indique une nette amélioration et 7 une nette aggravation des symptômes de TDAH par rapport au départ. Données accessibles à : FDA Integrated Review : <https://www.fda.gov/media/148484/download>. Consulté le 10 juin 2021.
3. Chaque étude comptait une phase d'ajustement posologique d'une ou trois semaines et une phase d'entretien de cinq semaines.
4. A Nasser et coll. Clin Ther 2020; 42:1452.
5. A Nasser et coll. Clin Ther, 6 mars 2021 (epub).
6. A Nasser et coll. J Clin Psychopharmacol, 5 mai 2021 (epub).

≥ 5 % des patients sous la viloxazine et plus souvent sous le médicament actif que sous le placebo. La perte pondérale et l'incapacité de prendre du poids ont été signalées. Il faut informer les patients qui entreprennent un traitement par la viloxazine d'éviter les activités nécessitant la vigilance jusqu'à ce qu'ils connaissent l'effet qu'a le médicament sur eux.

Dans les études cliniques, une accélération de la fréquence cardiaque (≥ 20 bpm à toutes les évaluations) et une hausse de la tension artérielle diastolique (≥ 15 mm Hg à toutes les évaluations) ont été observées plus souvent sous la viloxazine que sous le placebo. Il faut surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle après toute augmentation posologique et périodiquement durant le traitement.

Comme c'est le cas pour l'atomoxétine, la notice d'emballage de la viloxazine comporte une mise en garde encadrée concernant le risque de pensées et de comportements suicidaires à l'emploi du médicament. Dans les études cliniques, des idées ou des comportements suicidaires ont été signalés chez 0,9 % (9/1019) des patients sous la viloxazine et 0,4 % (2/463) des patients sous le placebo.

Les médicaments noradrénergiques augmenteraient le risque d'épisode maniaque ou mixte chez les sujets atteints du trouble bipolaire. Avant d'instaurer un traitement par la viloxazine, il faut évaluer le risque de développer un trouble bipolaire.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – La viloxazine a été associée à une toxicité fœtale et maternelle dans les études animales; le médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. On ne dispose d'aucune donnée relative à la présence de la viloxazine dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

Tableau 3. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline contre le TDAH

Médicament	Posologie pédiatrique initiale/maximale ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁵
Atomoxétine – générique <i>Strattera</i> (Lilly)	0,5 mg/kg/jour en dose unique ou répartie 2 f.p.j./ 1,4 mg/kg/jour en dose unique ou répartie 2 f.p.j. (max. 100 mg/jour) ³	101,80 ⁴ \$ 395,40 ⁴	19,30 ⁴ \$ 121,80 ⁴
Viloxazine ER – <i>Qelbree</i> (Supernus)	6-11 ans : 100 mg 1 f.p.j./ 400 mg 1 f.p.j. 12-17 ans : 200 mg 1 f.p.j./ 400 mg 1 f.p.j.	299,00	N.H.C.

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

1. Pour les enfants de ≥ 6 ans. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'interactions médicamenteuses ou génomiques.
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 initiale; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 juin 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
3. Posologie pour les enfants de ≤ 70 kg. Les enfants de > 70 kg doivent recevoir la posologie pour adultes (40 mg 1 fois par jour/100 mg 1 fois par jour ou répartis 2 fois par jour).
4. Prix des capsules à 25 mg.
5. 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 initiale en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2021).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi de la viloxazine avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un IMAO augmente le risque de crise hypertensive et est contre-indiqué.

La viloxazine est un inhibiteur puissant du CYP1A2; dans les études pharmacocinétiques, l'exposition à la caféine, un substrat du CYP1A2, a été multipliée par 6 lors de l'administration concomitante de viloxazine. Il faut conseiller aux patients sous la viloxazine de limiter, voire d'éviter de consommer des produits contenant de la caféine. La prise de viloxazine avec des substrats du CYP1A2 dont l'indice thérapeutique est étroit (p. ex. la théophylline) est contre-indiquée. La viloxazine est également un faible inhibiteur des CYP2D6 et 3A4; elle pourrait augmenter l'exposition aux substrats de ces isoenzymes⁷.

Dans une étude transversale menée en mode ouvert auprès de 34 adultes en bonne santé, la coadministration de viloxazine et de méthylphénidate n'a pas affecté la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des médicaments⁸.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose initiale recommandée de viloxazine est de 100 mg une fois par jour chez les enfants de 6 à 11 ans et de 200 mg une fois par jour chez les adolescents de 12 à 17 ans. La dose quotidienne peut être augmentée progressivement chaque semaine par paliers de 100 mg (6-11 ans) ou de 200 mg (12-17 ans), jusqu'à un maximum de 400 mg (voir le Tableau 3).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²), la posologie initiale recommandée de viloxazine est de 100 mg une fois par jour. La dose

Points saillants : Viloxazine à libération prolongée (*Qelbree*)

- ▶ Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline à libération prolongée homologué par la FDA pour le traitement unique quotidien du TDAH chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans.
- ▶ Non homologuée au Canada.
- ▶ A atténué les symptômes de TDAH de façon significativement plus marquée que le placebo dans trois brèves études cliniques à double insu.
- ▶ Somnolence, accélération de la fréquence cardiaque et hausse de la tension artérielle, perte pondérale ou absence de prise de poids ainsi qu'idées suicidaires peuvent survenir.
- ▶ La viloxazine est un inhibiteur puissant du CYP1A2; son emploi avec des substrats du CYP1A2 dont l'indice thérapeutique est étroit est contre-indiqué.

quotidienne peut être augmentée chaque semaine par paliers de 50 ou 100 mg jusqu'à un maximum de 200 mg.

Les capsules de viloxazine doivent être avalées entières ou leur contenu saupoudré sur une petite cuillère de compote de pommes puis consommé dans les 2 heures.

CONCLUSION – Durant de brèves études cliniques, l'inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline viloxazine (*Qelbree*; non homologué au Canada) s'est avéré être plus efficace que le placebo pour le traitement du TDAH chez les enfants de 6 à 17 ans. Comme c'est le cas pour l'atomoxétine (*Strattera* et génériques), l'autre inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline homologué pour le traitement du TDAH, la somnolence, l'accélération de la fréquence cardiaque et hausse de la tension artérielle, une perte pondérale ou l'absence de prise de poids ainsi que des idées suicidaires peuvent survenir à l'emploi du médicament. L'efficacité de la viloxazine pour le traitement du TDAH n'a pas été comparée à celle de l'atomoxétine ni à celle d'autres non-stimulants. Les stimulants sont préférables chez la plupart des patients. ■

1. E Harstad et coll. $\alpha 2$ -adrenergic agonists or stimulants for preschool-age children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2021; 325:2067.
2. Médicaments contre le TDAH. *Lettre Médicale* 2020; 43:171.
3. C Yu et coll. New insights into the mechanism of action of viloxazine: serotonin and norepinephrine modulating properties. *J Exp Pharmacol* 2020; 12:285.
4. A Nasser et coll. A phase III, randomized, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of once-daily SPN-812 (viloxazine extended-release) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Clin Ther* 2020; 42:1452.
5. A Nasser et coll. Once-daily SPN-812 200 and 400 mg in the treatment of ADHD in school-aged children: a phase III randomized, controlled trial. *Clin Ther* 2021 Mar 6 (epub).
6. A Nasser et coll. A phase 3, placebo-controlled trial of once-daily viloxazine extended-release capsules in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2021 May 5 (epub).
7. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 Sep 10 (epub). Accessible à : http://secure.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
8. SL Faison et coll. Pharmacokinetics of coadministered viloxazine extended-release (SPN-812) and methylphenidate in healthy adults. *Clin Drug Investig* 2021; 41:149.

Estérol/drospirénone (*Nextstellis*) – Un nouveau contraceptif oral combiné

Santé Canada et la FDA ont homologué un contraceptif oral combiné contenant l'œstrogène estérol et la progestérone drospirénone (*Nextstellis* – Searchlight Pharma; Mithra/Mayne aux É.-U.). L'estérol est le premier nouvel œstrogène à être commercialisé depuis 50 ans au Canada et aux États-Unis. La drospirénone est commercialisée seule (*Slynd*; non homologuée au Canada en préparation monocomposée) et en association avec l'œstrogène éthinylestradiol pour prévenir les grossesses¹.

CHOIX DES CONTRACEPTIFS – Le taux d'échec durant la première année d'utilisation des stérilets et de l'implant d'étonogestrel (*Nexplanon*) s'élève habituellement à < 1 %, mais ils nécessitent une visite au bureau du médecin pour l'insertion et le retrait. Le taux d'échec durant la première année d'utilisation des contraceptifs oraux combinés et contraceptifs à progestérone seulement, des timbres transdermiques, des anneaux vaginaux et de l'acétate de médroxyprogestérone injectable s'élève habituellement à 6 ou 7 %. Les méthodes barrières et les méthodes basées sur le comportement sont moins efficaces².

ESTÉROL/DROSPIRÉNONE – L'estérol est une version synthétique d'un œstrogène naturel produit par le foie du fœtus humain³. Sa demi-vie est plus longue que celle de l'estradiol micronisé (24-32 heures c. 10-12 heures); cette demi-vie prolongée pourrait théoriquement réduire les métrorragies. Contrairement aux autres œstrogènes, l'estérol est très sélectif pour les récepteurs nucléaires alpha et bêta des œstrogènes et agit comme antagoniste sur les récepteurs œstrogéniques membranaires. Ces propriétés pourraient théoriquement réduire le risque d'effets indésirables liés aux œstrogènes, notamment les thromboembolies veineuses (TEV)⁴. Une petite étude ayant comparé des doses de 5 et 10 mg d'estérol (inférieures à la dose commercialisée) à 20 µg d'éthinylestradiol, associés à 3 mg de drospirénone dans les deux cas, a montré que la nouvelle hormone avait moins d'effet sur les marqueurs de l'hémostase⁵.

La drospirénone est dotée de propriétés antiandrogéniques pouvant atténuer l'acné, mais elle exerce également un effet antiminéralocorticoïde responsable de l'hyperkaliémie lorsqu'elle est administrée avec d'autres médicaments qui augmentent la kaliémie.

MODE D'ACTION – Tout comme les autres contraceptifs oraux combinés, l'association estérol/drospirénone prévient la grossesse principalement en inhibant l'ovulation, mais aussi en épaississant la glaire cervicale.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de *Nextstellis* reposait sur deux études à un seul groupe (une menée aux États-Unis/Canada et l'autre en Europe/Russie); seule l'étude réalisée aux États-Unis/Canada a été publiée⁶. Les participantes aux deux études ont reçu des comprimés actifs contenant 15 mg d'estérol et 3 mg de drospirénone une fois par jour pendant 24 jours, suivis de 4 comprimés inactifs une fois par jour pendant au maximum 13 cycles.

Points saillants : Estérol/drospirénone (*Nextstellis*)

- ▶ Contraceptif oral combiné contenant le nouvel œstrogène estérol et la progestérone drospirénone.
- ▶ Prise quotidienne après un intervalle de 4 jours sans hormone à la fin du cycle (24 comprimés actifs et 4 comprimés inactifs).
- ▶ Efficace pour prévenir les grossesses dans deux études cliniques.
- ▶ Les avantages théoriques en matière d'innocuité par rapport à d'autres contraceptifs oraux combinés doivent être validés par de vastes études comparatives.

L'étude américaine/canadienne (E4 FREEDOM) comptait 1524 femmes de 16 à 35 ans avec indice de masse corporelle (IMC) ≤ 35 kg/m², ce qui représente un total de 12 763 cycles évaluable de 28 jours. L'indice de Pearl (taux de grossesse pour 100 années-femme d'utilisation; paramètre d'évaluation principal) était de 2,65 chez les femmes de 16 à 35 ans, de 2,57 chez les femmes ayant un IMC < 30 kg/m² et de 2,94 chez les femmes dont l'IMC était de 30 à < 35 kg/m². Ces taux sont comparables aux taux observés sous d'autres contraceptifs oraux récemment homologués⁶.

L'étude Europe/Russie (également appelé E4 FREEDOM) comptait 1353 femmes de 16 à 35 ans avec IMC ≤ 35 kg/m², ce qui représente un total de 13 692 cycles évaluable de 28 jours. Selon le fabricant, l'indice de Pearl était de 0,47.

Dans une autre étude menée en mode ouvert à laquelle ont participé 82 femmes, l'administration de 15 mg d'estérol et de 3 mg de drospirénone durant 3 cycles consécutifs a montré avoir une efficacité comparable à celle de 20 µg d'éthinylestradiol et de 3 mg de drospirénone pour inhiber l'ovulation⁷.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment liés à *Nextstellis*, qui sont survenus chez ≥ 2 % des femmes inscrites aux études E4 FREEDOM étaient les suivants : irrégularités menstruelles, troubles de l'humeur, céphalées, symptômes mammaires, dysménorrhée, acné, prise pondérale et baisse de la libido. L'association estérol/drospirénone a été associée à un cas de TEV dans l'étude Europe/Russie et à aucun dans l'étude États-Unis/Canada⁸. Il n'existe aucune donnée acceptable selon laquelle l'association estérol/drospirénone causerait

Tableau 1. Contre-indications à l'emploi de *Nextstellis*

- ▶ Grossesse
- ▶ Risque élevé d'événements thrombotiques artériels ou veineux¹
- ▶ Cancer du sein évolutif ou antérieur, ou autre cancer sensible aux œstrogènes ou à la progestérone
- ▶ Maladie du foie (tumeur, hépatite virale aiguë ou cirrhose décompensée)
- ▶ Saignements utérins anormaux non diagnostiqués
- ▶ Administration concomitante de médicaments contre l'hépatite C dont l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir
- ▶ Insuffisance rénale
- ▶ Insuffisance surrénalienne

1. Comprend les femmes de > 35 ans qui fument, qui présentent ou ont présenté une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire, ou qui sont atteintes de maladie cérébrovasculaire, de maladie coronarienne, de maladie valvulaire ou arythmie thrombogènes, d'hypercoagulopathie héréditaire ou acquise, d'hypertension non maîtrisée ou d'hypertension associée à une maladie vasculaire, de migraines avec aura, de diabète avec hypertension ou maladie vasculaire ou d'autres dommages aux organes cibles ou encore de diabète d'une durée de > 20 ans.

Tableau 2. Quand prendre *Nextstellis*

Population de patientes	Dose de <i>Nextstellis</i>
Femmes sans contraceptif hormonal	Durant les 24 premières heures des règles; s'il est pris après ce délai, une contraception de secours est recommandée pendant 7 jours
Femmes qui passent d'un contraceptif oral combiné hormonal, d'un timbre transdermique ou d'un anneau vaginal à <i>Nextstellis</i>	Le premier jour du prochain cycle de traitement ou à la prochaine dose prévue du contraceptif oral
Femmes qui passent d'un implant ou d'un stérilet hormonal à <i>Nextstellis</i>	Le jour du retrait de l'implant ou du stérilet
Femmes qui passent d'un contraceptif à base de progestérone seul à <i>Nextstellis</i>	Le premier jour du prochain cycle de traitement
Femmes qui ont subi un avortement ou une fausse-couche au premier trimestre	Moins de 7 jours après l'interruption de grossesse; une contraception de secours est nécessaire pendant les 7 premiers jours
Femmes qui ont subi un avortement ou une fausse-couche au deuxième trimestre (> 14 semaines, mais ≤ 20 semaines de gestation)	Au moins 4 semaines après l'interruption de grossesse; une contraception de secours est recommandée pendant les 7 premiers jours
Femmes qui ont accouché, mais qui n'allaitent pas	Au moins 4 semaines après l'accouchement; une contraception de secours est recommandée pendant les 7 premiers jours

ces effets indésirables moins fréquemment que les autres contraceptifs oraux combinés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Contrairement à l'éthinylestradiol, l'estérol n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P450. La drospirénone est un substrat du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4, comme la rifampine, augmentent le métabolisme de la drospirénone et diminuent son efficacité. La prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la drospirénone augmenterait le risque d'hyperkaliémie et d'autres effets indésirables⁹.

L'utilisation concomitante de la drospirénone et d'autres médicaments qui élèvent la kaliémie, comme la spironolactone (*Aldactone* et génériques), souvent utilisée hors indication pour le traitement de l'acné, augmente le risque d'hyperkaliémie. La prise concomitante d'un chélateur des acides biliaires et de *Nextstellis* pourrait réduire les concentrations d'estérol et de drospirénone et par conséquent leur efficacité. *Nextstellis* augmenterait les concentrations sériques de certains corticostéroïdes à action générale, et il augmente les concentrations de globuline liant la thyroxine chez les patientes également sous hormonothérapie thyroïdienne substitutive; il pourrait être nécessaire de surveiller plus fréquemment les effets indésirables des corticostéroïdes ou le taux de thyroéstimuline.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Nextstellis* est conditionné en plaquettes alvéolées contenant 24 comprimés actifs (estérol à 14,2 mg/drospirénone à 3 mg) et 4 comprimés inactifs. Les femmes qui ne prennent pas un contraceptif hormonal doivent prendre le premier comprimé actif le premier jour des règles; les comprimés suivants (y compris les comprimés inactifs) doivent être pris une fois par jour à la même heure. En cas d'oubli d'un comprimé actif, il faut le prendre dès que possible et le comprimé suivant doit être pris à l'heure prévue. Si des vomissements ou des diarrhées surviennent dans les 3 à 4 heures après la prise d'estérol/drospirénone, il faut prendre un nouveau comprimé dès que possible. Les renseignements posologiques incluent des instructions détaillées pour les doses ultérieures en cas d'oubli de ≥ 2 comprimés actifs.

Le prix d'un traitement de 28 jours par *Nextstellis* est de 190 \$ US (le prix n'est pas encore déterminé au Canada), comparativement à 8-12 \$ US (9-12 \$ CA) pour les contraceptifs oraux combinés génériques contenant de l'éthinylestradiol et de la drospirénone¹⁰.

CONCLUSION – Le contraceptif oral combiné *Nextstellis*, qui contient le nouvel œstrogène estérol et la progestérone drospirénone, semble être aussi efficace pour prévenir les grossesses que les autres contraceptifs oraux récemment homologués, mais il n'existe aucune donnée acceptable indiquant qu'il est plus sûr. Jusqu'à ce que des données issues de vastes études comparatives soient disponibles, il est préférable d'utiliser les contraceptifs oraux combinés génériques commercialisés qui sont beaucoup moins coûteux. ■

1. Drospirénone (Slynd) – Un nouveau contraceptif oral à progestatif seulement. Lettre Médicale 2020; 43:180.
2. Choix des contraceptifs. Lettre Médicale 2018; 42:113.
3. C Klipping et coll. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021; 103:213.
4. G Grandi et coll. Estetrol (E4): the new estrogenic component of combined oral contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13: 327.
5. C Kluft et coll. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception* 2017; 95:140.
6. MD Creinin et coll. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 2021 May 14 (epub).
7. I Duijkers et coll. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception* 2021; 103:386.
8. FDA Multi-discipline review. April 15, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3cfHolm>. Consulté le 10 juin 2021.
9. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 September 10 (epub). Accessible à : medcalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
10. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juin 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/drug-pricing-policy.

► Jatenzo – Testostérone orale pour le traitement de l'hypogonadisme

Une préparation orale d'undécanoate de testostérone (*Jatenzo* – Clarus; non homologué au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement des hommes d'âge adulte atteints d'affections associées à une carence en testostérone endogène, comme le syndrome de Klinefelter, l'orchidectomie, les lésions toxiques causées par la chimiothérapie ou l'alcool, ou les atteintes hypophyso-hypothalamiques causées par une tumeur, un traumatisme ou des radiations; l'undécanoate de testostérone est

commercialisé depuis 1992 au Canada sous forme de préparation orale. *Jatenzo* n'est pas homologué pour le traitement d'un faible taux de testostérone causé uniquement par le vieillissement. Il s'agit de la première préparation orale de testostérone à recevoir l'homologation aux États-Unis.

HYPOGONADISME – La production insuffisante de testostérone par les testicules entraîne une perte d'énergie, l'irritabilité, la dépression, une baisse de la libido, la dysfonction érectile, une réduction de la pilosité axillaire et pubienne, une réduction de la masse musculaire, l'anémie et l'ostéoporose. La fourchette physiologique normale des concentrations sériques de testostérone (généralement

Tableau 1. Quelques préparations pour le traitement substitutif de la testostérone¹

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ¹²
Injectable				
Cypionate de testostérone – générique <i>Depo-Testosterone</i> (Pfizer)	flacons de 1, 10 mL (100, 200 mg/mL) ^{4,5,13}	50-400 mg IM q2-4 semaines	74,90 \$ 77,20	39,50 \$ 50,80
Énanthate de testostérone – générique <i>Xyosted</i> (Antares Pharma) <i>Delatestryl</i> (Valeant)	flacons de 5 mL (200 mg/mL) ⁵ auto-injecteurs de 0,5 mL (50, 75, 100 mg/0,5 mL) flacons de 5 mL (200 mg/mL)	100-200 mg IM q2 semaines 50-100 mg SC 1 f.p.s. 100-400 mg IM q4 semaines	74,70 523,70 N.D.	N.H.C. N.H.C. 59,70
Undécanoate de testostérone – <i>Aveed</i> (Endo) ⁶	flacons de 3 mL (250 mg/mL)	750 mg IM à 0 et 4 semaines, puis q10 semaines	1416,80	N.H.C.
Implant				
Testostérone – <i>Testopel</i> (Endo)	granulés de 75 mg	150-450 mg SC q3-6 mois ⁷	216,40	N.H.C.
Transdermique				
Gel de testostérone à 1 % – générique <i>AndroGel 1%</i> (BGP Pharma; AbbVie aux É.-U.) <i>Testim</i> (Paladin; Endo aux É.-U.)	sachets de 25 mg/2,5 g, 50 mg/5 g; tubes de 50 mg/5 g; pompe-doseuse de 75, 88 g (12,5 mg/pression de 1,25 g) ¹⁴ sachets de 25 mg/2,5 g, 50 mg/5 g ¹⁵ tubes de 50 mg/5 g	50 mg 1 f.p.j.	313,10 640,50 592,10	88,70 134,20 127,50
Gel de testostérone à 1,62 % – générique <i>AndroGel 1,62%</i> (AbbVie)	sachets de 20,25 mg/1,25 g, 40,5 mg/2,5 g; pompe-doseuse de 75 mg (20,25 mg/pression de 1,25 g)	40,5 mg 1 f.p.j.	552,60 640,50	N.H.C. N.H.C.
Gel de testostérone à 2 % – générique <i>Fortesta</i> (Endo)	pompe-doseuse de 60 g (10 mg/pression de 0,5 g)	40 mg 1 f.p.j. ⁸	349,60 414,20	N.H.C. N.H.C.
Timbre de testostérone – <i>Androderm</i> (Allergan; AbbVie aux É.-U.)	timbre de 2, 4 mg/jour ¹⁶	4 mg 1 fois/nuit ¹⁷	615,90	145,80 ¹⁸
Solution de testostérone – générique ⁹	pompe-doseuse de 90 mL (30 mg/pression de 1,5 mL)	60 mg 1 f.p.j. ¹⁰	405,50	N.H.C.
Nasale				
Gel de testostérone – <i>Natesto</i> (Acerus)	pompe-doseuse de 11 g (5,5 mg/pression de 0,122 g)	11 mg 3 f.p.j. ¹¹	577,60	N.H.C.
Orale				
Undécanoate de testostérone – <i>Jatenzo</i> (Clarus) générique	caps. à 158, 198, 237 mg caps. à 40 mg	158-396 mg 2 f.p.j. 40-120 mg 1 f.p.j.	458,80 N.D.	N.H.C. 14,10

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux États-Unis; f.p.j. : fois par jour; f.p.s. : fois par semaine

1. Aux États-Unis, toutes les préparations contenant de la testostérone sont inscrites à l'annexe III des substances contrôlées.

2. La posologie et l'augmentation de la dose sont basées sur les concentrations sériques totales de testostérone.

3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL (100 mg/mL) de cypionate de testostérone, un flacon de 5 mL d'énanthate de testostérone, quatre auto-injecteurs *Xyosted*, un flacon de 3 mL d'*Aveed*, 2 granulés de *Testopel* ou un approvisionnement 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 juin 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

4. La préparation de 100 mg/mL est commercialisée en flacons de 10 mL seulement.

5. Les flacons doivent être jetés au maximum 28 jours après avoir été ouverts ou partiellement utilisés (USP General Chapitre 797).

6. Aux États-Unis, accessible uniquement aux prescripteurs certifiés par le biais du programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) en raison du risque de réactions graves dues à des microembolies graisseuses pulmonaires et d'anaphylaxie.

7. Implanter 2 granulés par semaine pour chaque dose de 25 mg de propionate de testostérone requise.

8. Administré par 2 pressions sur la pompe doseuse sur chaque cuisse.

9. Pour application axillaire. *Axiron*, le produit de référence pour cette préparation, n'est plus commercialisé.

10. Administré par une pression sur la pompe-doseuse (30 mg) sous chaque aisselle.

11. Administré par une pression sur la pompe-doseuse (5,5 mg) dans chaque narine.

12. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL (100 mg/mL) de cypionate de testostérone, un flacon de 5 mL d'énanthate de testostérone ou un approvisionnement 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, juin 2021).

13. Seuls les flacons de 100 mg/mL (10 mL) sont commercialisés au Canada.

14. Commercialisé au Canada en sachets de gel de 25 mg/2,5 g et de 50 mg/5 g.

15. Aussi commercialisé au Canada en pompe (12,5 mg/pression de 1,25 g).

16. Commercialisé au Canada en timbre de 2,5 mg/jour et de 5 mg/jour.

17. Au Canada, 5 mg une fois par nuit.

18. Prix pour un timbre de 5 mg.

entre 300 et 1000 ng/dL) est basée sur les valeurs mesurées chez de jeunes hommes.

SUBSTITUTION DE TESTOSTÉRONE – Le traitement substitutif oral de la testostérone s'est généralement montré inefficace en raison de son métabolisme dans la paroi intestinale et de premier passage hépatique. Les préparations orales antérieures (dérivés 17 α -alkylés de testostérone), qui sont encore commercialisées en Europe, mais ne le sont plus au Canada et aux États-Unis, sont associées à l'hépatotoxicité et à des adénocarcinomes hépatiques. Les préparations injectables, transdermiques et intranasales permettent d'élever les concentrations sériques de testostérone dans la plage normale, mais des douleurs au point d'injection, le transfert du médicament aux femmes et aux enfants, ainsi que l'irritation cutanée et nasale ont été signalés sous certaines de ces préparations¹. Le cypionate, l'undécanoate (non commercialisé au Canada en injection) et l'éthanthate de testostérone sont commercialisés en préparations intramusculaires à action prolongée. Les fluctuations des concentrations sériques de testostérone produites par les injections i.m. toutes les 2 à 4 semaines causeraient des effets indésirables au début de l'intervalle posologique et une perte d'efficacité à la fin de celui-ci. Aux États-Unis, tous les produits à base de testostérone sont classés par la DEA à l'annexe III des substances contrôlées.

LA NOUVELLE PRÉPARATION – *Jatenzo* contient de l'undécanoate de testostérone, un promédicament produit par la fixation d'un acide gras à la testostérone. Ce promédicament lipophile s'associe aux particules de lipoprotéine dans l'intestin et est absorbé par le système lymphatique intestinal, évitant ainsi le métabolisme hépatique.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation par la FDA de l'undécanoate de testostérone oral s'appuyait sur une étude (inTUne) menée en mode ouvert auprès de 222 hommes atteints d'hypogonadisme qui ont été répartis aléatoirement à l'undécanoate de testostérone oral deux fois par jour ou à la testostérone topique à 2 % une fois par jour pendant 3 à 4 mois. La proportion de patients dont la concentration plasmatique moyenne de testostérone totale se situait dans la fourchette eugonadique à la dernière visite (paramètre d'évaluation principal) était de 87 % dans les deux groupes².

Dans une autre étude menée auprès de 86 hommes atteints d'hypogonadisme, les concentrations sériques de testostérone sont demeurées dans la plage normale après un traitement oral de 2 ans par l'undécanoate de testostérone, et aucune hépatotoxicité n'a été observée³.

EFFETS INDÉSIRABLES – *Jatenzo* cause polycythémie, thromboembolie veineuse, azoospermie, œdème périphérique, gynécomastie, apnée du sommeil, réduction du taux de C-HDL, hypercalcémie, hausse du taux d'hématocrite, dépression ainsi qu'idées et comportements suicidaires.

Une hausse de la tension artérielle peut survenir sous *Jatenzo*; il faut surveiller les patients sous le médicament pour détecter une nouvelle hypertension ou une exacerbation de l'hypertension existante. On ignore si le traitement substitutif de la testostérone augmente le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs. Le traitement

Points saillants : Undécanoate de testostérone (*Jatenzo*)

- ▶ Homologué par la FDA pour le traitement des hommes d'âge adulte atteints d'une carence en testostérone endogène causée par une pathologie. Non homologué pour le traitement d'un faible taux de testostérone causé uniquement par le vieillissement.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Première présentation orale de testostérone à recevoir l'homologation aux États-Unis.
- ▶ L'undécanoate de testostérone est commercialisé depuis 1992 au Canada en capsules orales.
- ▶ Dans deux études cliniques, 87 % des hommes atteints d'hypogonadisme sous l'undécanoate de testostérone par voie orale ont obtenu des concentrations sériques de testostérone dans la fourchette eugonadique.
- ▶ Comme c'est le cas pour d'autres produits de substitution de la testostérone, une augmentation de la tension artérielle et des concentrations d'APS peut survenir.

de substitution de la testostérone est associé à une augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS), mais on ignore s'il augmente le risque de cancer de la prostate⁴.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La posologie initiale recommandée de *Jatenzo* est de 237 mg deux fois par jour par voie orale avec des aliments. La dose (minimum de 158 mg et maximum de 396 mg) doit être ajustée en fonction des concentrations sériques de testostérone mesurées 6 heures après la prise matinale, au moins 7 jours après le début du traitement ou après un ajustement posologique.

CONCLUSION – L'undécanoate de testostérone (*Jatenzo*; non homologué au Canada) par voie orale semble être une option efficace et pratique pour le traitement de substitution de la testostérone chez les hommes atteints d'hypogonadisme; au Canada, l'undécanoate de testostérone par voie orale est commercialisé en capsules orales (générique). *Jatenzo* n'est pas homologué pour le traitement d'un faible taux de testostérone causé uniquement par le vieillissement. ■

1. S Bhasin et coll. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:1715.
2. RS Swerdloff et coll. A new oral testosterone undecanoate formulation restores testosterone to normal concentrations in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105:2515.
3. R Swerdloff et coll. Safety analysis of an oral testosterone undecanoate (TU) formulation following 2 years of administration in hypogonadal men. *J Endocr Soc* 2021; 5(Suppl 1):A815.
4. Sécurité du traitement substitutif de testostérone. *Lettre Médicale* 2016; 39:165.

Suivez-nous sur Twitter



Connectez-vous à nous sur LinkedIn



Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro? Vos suggestions sont les bienvenues à : articles@medicalletter.org

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!

- **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

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: The AAFP has reviewed The Medical Letter Continuing Education Program, and deemed it acceptable for AAFP credit. Term of approval is from 01/01/2021 to 12/31/2021. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Credit approval includes the following session(s): 2.00 Enduring Materials, Self-Study AAFP Prescribed Credit(s) – The Medical Letter Continuing Education Program - Issue 1627.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid from 5/2/2021 to 12/31/2022. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation. AAPA reference number: CME-202250. 

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.

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 sotrovimab for treatment of COVID-19.
2. Review the efficacy and safety of viloxazine extended-release capsules (*Qelbree*) for treatment of ADHD.
3. Review the efficacy and safety of estetrol/drospirenone (*Nextstellis*) for prevention of pregnancy.
4. Review the efficacy and safety of oral testosterone undecanoate (*Jatenzo*) for treatment of hypogonadism.

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

Note: The participant should read the post-activity questions prior to beginning the activity. After careful review of the text, tables, and cited references, the participant should take time to reflect on how the newly acquired knowledge will be applied to clinical practice, affect patient care, and improve outcomes.

Issue 1627 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #121-130 in Comprehensive Activity #84, available July 2021)

An EUA for Sotrovimab for Treatment of COVID-19

1. Sotrovimab:
 - a. was more effective than the combination of casirivimab and imdevimab in decreasing the risk of hospitalization or death in high-risk adult outpatients recently diagnosed with COVID-19
 - b. appears to retain efficacy against prominent SARS-CoV-2 variants, including B.1.1.7 (Alpha; UK) and B.1.617 (Delta; India)
 - c. is authorized for use in patients who require oxygen therapy because of COVID-19
 - d. all of the above
2. Which of the following outpatients with mild to moderate COVID-19 is considered to be at high risk for progression to severe disease?
 - a. a 19-year-old woman with type 1 diabetes and a BMI of 24 kg/m²
 - b. a 40-year-old man with chronic kidney disease and a BMI of 26 kg/m²
 - c. a 34-year-old otherwise healthy woman with a BMI of 28 kg/m²
 - d. all of the above

Viloxazine ER (Qelbree) for ADHD

3. Viloxazine has been shown to be effective for treatment of ADHD in:
 - a. preschool-age children
 - b. children 6-17 years old
 - c. adults
 - d. all of the above
4. Extended-release viloxazine can cause:
 - a. increases in heart rate
 - b. increases in blood pressure
 - c. decreased appetite
 - d. all of the above

Estetrol/Drospirenone (Nextstellis) – A New Combination Oral Contraceptive

5. Which of the following contraceptive methods has a typical-use first-year failure rate of <1%?
 - a. condoms
 - b. progestin-only oral contraceptives
 - c. intrauterine devices
 - d. injectable medroxyprogesterone acetate

6. Compared to ethinyl estradiol, estetrol:
 - a. has a longer half-life
 - b. has been shown in a randomized trial to be more effective in preventing pregnancy
 - c. has been shown in a randomized trial to be less likely to cause venous thromboembolism
 - d. all of the above
7. Which of the following adverse effects occurred in ≥2% of women who took Nextstellis in the pivotal clinical trials?
 - a. acne
 - b. weight gain
 - c. bleeding irregularities
 - d. all of the above

Jatenzo – An Oral Testosterone for Hypogonadism

8. In the iTune clinical trial, the proportion of patients treated with oral testosterone undecanoate who had mean total testosterone serum concentrations within the eugonadal range at the final visit was:
 - a. the same as that with testosterone undecanoate given IM once weekly
 - b. lower than that with intranasal testosterone given three times daily
 - c. the same as that with topical testosterone 2% applied once daily
 - d. higher than that with placebo
9. Adverse effects of testosterone replacement therapy include:
 - a. increased prostate-specific antigen concentrations
 - b. gynecomastia
 - c. venous thromboembolism
 - d. all of the above
10. Which of the following statements about oral testosterone undecanoate is true?
 - a. patients treated with the drug should be monitored for hypertension
 - b. the dosage should be adjusted based on serum testosterone concentrations measured 6 hours after the morning dose at least 7 days after starting treatment
 - c. it is classified as a Schedule III controlled substance
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-21-627-H01-P; Release: June 17, 2021, Expire: June 16, 2022
Comprehensive Activity 84: 0379-0000-21-084-H01-P; Release: July 2021, Expire: July 2022

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: Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, D.M.Sc., PA-C, 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: Élie 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 INTERIMAIRE: 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 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.