

# Bulletin d'information pharmacothérapeutique

Publication trimestrielle / Avril-Juin 2023

## Comité de rédaction

### Éditeurs :

Nicolas Dugré  
*Pharm. D., M. Sc., BCACP*  
Sébastien Dupuis  
*Pharm. D., M. Sc.*

### Éditeure / traduction anglaise :

Xue Feng  
*Pharm. D., M. Sc., BCOP*

### Auteurs et réviseurs :

Pharmaciens du Réseau  
Québécois des Pharmaciens  
(RQP) GMF et du CIUSSS NIM

### Membres :

Yip Lann Chau  
*B. Pharm., M. Sc.*  
Diane Duchesne  
*B. Pharm., M. Sc.*  
Camille Gauthier  
*Pharm. D., M. Sc.*  
Anne-Marie Lévesque  
*Pharm. D., M. Sc., BCCCP*  
Josée Mainville  
*B. Pharm.*  
Valérie Phaneuf  
*B. Pharm.*  
Cynthia Vachon  
*B. Pharm., M. Sc.*

### Secrétariat :

Céline Bourget

Ézétimibe (Ezetrol®) / Ezetimibe (Ezetrol®) .....	2-4
Eszopiclone (Lunesta <sup>MD</sup> ) / Eszopiclone (Lunesta®) .....	4-6

## Avertissement

L'information présentée dans le Bulletin d'information pharmacothérapeutique publié sur le site Web du Centre d'information pharmaceutique (CIP) ne reflète pas la position officielle du CIP ou du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (installation Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal).

De plus, en raison de la constante évolution des connaissances en matière de santé, le CIP et le CIUSSS NIM ne sont pas responsables de toute information déshuée, omission ou interprétation erronée des informations.

Les renseignements contenus dans le bulletin ne doivent pas être interprétés comme un substitut aux conseils d'un médecin ou d'un professionnel de la santé qualifié, et sont exclusivement transmis à titre informatif et éducatif.

## Disclaimer

The information presented in the Drug Therapy Information Bulletin published on the Centre d'information pharmaceutique (CIP) Website does not reflect the official position of the CIP or the CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal facility).

Furthermore, due to the constant evolution of health knowledge, the CIP and CIUSSS NIM are not responsible for any outdated information, omissions or misinterpretations of information.

The information contained in the newsletter should not be construed as a substitute for the advice of a physician or qualified health care professional and is provided for informational and educational purposes only.

## L'ézétimibe en prévention cardiovasculaire : pour en avoir le cœur net!

Christopher Kelly, Pharm. D., Sophie Marquis-Germain, Pharm. D., Martine Veillette, B. Pharm.

L'ézétimibe, un inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale du cholestérol, est recommandé par la Société cardiovasculaire du Canada lorsque les LDL sont au-dessus de 1,8 ou 2,0 mmol/L (selon l'indication) malgré l'utilisation d'une dose maximale tolérée de statine.<sup>1</sup> Au-delà de son effet sur les LDL, l'ézétimibe diminue-t-il le risque de complications cardiovasculaires (CV)?

**SHARP**<sup>2</sup> : étude randomisée contrôlée comparant une combinaison d'ézétimibe et de simvastatine à un placebo démontrant une diminution des événements CV. Il est toutefois impossible de distinguer la contribution de l'ézétimibe aux résultats, alors que la simvastatine a déjà démontré une diminution des événements CV.

**IMPROVE-IT TIMI 40**<sup>3</sup> : étude randomisée contrôlée comparant l'ajout d'ézétimibe 10 mg ou d'un placebo à 40 mg de simvastatine durant 7 ans chez 18 144 individus ayant subi un syndrome coronarien aigu (âge moyen 64 ans).

- Issue primaire composée (mortalité CV, infarctus du myocarde, AVC non fatal, angine instable nécessitant une hospitalisation ou revascularisation coronarienne) :
  - combinaison 32,7 % vs simvastatine seule 34,7 % (HR 0,94; IC95% 0,89-0,99; NNT = 50).

**RACING**<sup>4</sup> : étude ouverte randomisée contrôlée de non-infériorité comparant une combinaison rosuvastatine 10 mg + ézétimibe 10 mg à rosuvastatine 20 mg seule durant 3 ans chez 3780 participants ayant un antécédent CV (âge moyen 64 ans).

- Issue primaire composée (mortalité CV, événements CV majeurs ou AVC non fatal) :
  - combinaison 9,1 % vs rosuvastatine seule 9,9 % (HR 0,92; IC95% 0,75-1,13).
- Effets indésirables ayant menés à l'arrêt ou à la diminution de dose :
  - combinaison 4,8 % vs rosuvastatine seule 8,2 %.
- Limites de l'étude :
  - étude ouverte, bénéfices CV de 20 mg contre 10 mg de rosuvastatine faible attendus limités.

Une revue Cochrane<sup>5</sup> a conclu que l'ajout d'ézétimibe à une statine procure une diminution relative du risque d'événements CV d'environ 6 % et aucune diminution de la mortalité. L'étude **EWTOPIA-75**<sup>6</sup> rapporte une efficacité importante de l'ézétimibe en monothérapie en prévention primaire chez des patients de plus de 75 ans, mais comporte d'importantes limites (absence de placebo, nombre élevé de pertes au suivi, fin prématurée de l'étude).

### Notre avis

L'ézétimibe a été démontré efficace dans une seule étude randomisée contrôlée à double aveugle menée en prévention secondaire, avec un NNT de 50 sur sept ans afin de prévenir un événement CV, sans effet sur la mortalité. Cette réduction semble modeste et l'ajout de cette molécule est assurément sujet à une décision partagée. L'ajout par exemple de colchicine à une statine en prévention secondaire a démontré une diminution relative des événements CV d'environ 25 %.<sup>7</sup> Également, les bénéfices de l'ézétimibe en monothérapie ou en prévention primaire sont mal documentés.

## Références

1. Pearson G, Thanassoulis G, Anderson T, et coll. Canadian Journal of Cardiology 2021; 37:1129-1150.
2. Baigent C, Landray M, Reith C, et coll. Lancet 2011; 377:2181-92.
3. Cannon C, Blazing M, Giugliano R, et coll. N Engl J Med 2015; 372: 2387-97.
4. Byeong-Keuk K, Sung-Jin H, Yong-Joon L, et coll. Lancet 2022 Jul 30; 400(10349): 380-390.
5. Zhan S, Tang M, Liu F, et coll. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11.
6. Ouchi Y, Yasaki J, Hidenori et coll. Circulation. 2019; 140: 992-1003.
7. Dugré N, Vanier S, Turgeon RD. Can Fam Physician. 2022 Jan; 68(1): 35.

## Ezetimibe for Cardiovascular Prevention

Christopher Kelly, Pharm. D., Sophie Marquis-Germain, Pharm. D., Martine Veillette, B. Pharm.

Ezetimibe, a selective cholesterol absorption inhibitor, is recommended by the Canadian Cardiovascular Society when LDL remains above 1.8 or 2.0 mmol/L (depending on the indication) despite the use of a maximally tolerated statin therapy<sup>1</sup>. Beyond its effect on LDL, does ezetimibe reduce the risk of cardiovascular (CV) complications?

**SHARP**<sup>2</sup>: a randomized controlled trial comparing the combination of ezetimibe plus simvastatin to placebo, showed a reduction in CV events. However, it is challenging to distinguish the specific contribution of ezetimibe to the results, considering that simvastatin has already demonstrated a reduction in CV events.

**IMPROVE-IT TIMI 40**<sup>3</sup>: a randomized controlled trial comparing the addition of ezetimibe 10mg or placebo to simvastatin 40mg over a period of 7 years. The study included 18 144 individuals with acute coronary syndrome (mean age 64).

- Primary composite endpoint (CV death, myocardial infarction, nonfatal stroke, unstable angina requiring hospitalization, or coronary revascularization):
  - combination 32.7% vs simvastatin alone 34.7% (HR 0.94; IC 95% 0.89-0.99; NNT = 50).

**RACING**<sup>4</sup>: a randomized, open-label, non-inferiority trial comparing the combination of rosuvastatin 10 mg + ezetimibe 10 mg to rosuvastatin 20 mg alone over a period of 3 years. The study included 3780 participants with atherosclerotic cardiovascular disease (mean age 64 years).

- Primary composite endpoint (CV death, major cardiovascular events, or non-fatal stroke):
  - combination 9.1% vs rosuvastatin alone 9.9% (HR 0.92; IC95% 0.75-1.13).
- Intolerance-related discontinuation or dose reduction:
  - combination 4.8% vs rosuvastatin alone 8.2%.
- Study limitations:
  - open-label, limited CV benefits expected from 20 mg vs. 10 mg rosuvastatin.

A Cochrane review<sup>5</sup> concluded that adding ezetimibe to a statin results in a relative risk reduction of approximately 6% for CV events, with no decrease in mortality. The **EWTOPIA-75**<sup>6</sup> study reported significant efficacy of ezetimibe as monotherapy in primary prevention among patients aged over 75, but this study has significant limitations (lack of placebo, high number of losses to follow-up, premature study termination).

## Our opinion

Ezetimibe has shown efficacy in only one double-blind randomized controlled study conducted in secondary prevention, with an NNT of 50 over seven years to prevent one CV event, and no impact on mortality. This reduction appears modest, and the addition of this molecule undoubtedly warrants a shared decision. For instance, the addition of colchicine to a statin in secondary prevention has demonstrated a relative decrease of approximately 25% in CV events. Furthermore, the benefits of ezetimibe as monotherapy or in primary prevention are poorly documented.

## References

1. Pearson G, Thanassoulis G, Anderson T, et al. Canadian Journal of Cardiology 202; 37: 1129-1150.
2. Baigent C, Landray M, Reith C, et al. Lancet 2011; 377: 2181–92.
3. Cannon C, Blazing M, Giugliano R, et al. N Engl J Med 2015; 372: 2387-97.
4. Byeong-Keuk K, Sung-Jin H, Yong-Joon L, et al. Lancet 2022 Jul 30; 400(10349): 380-390.
5. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11.
6. Ouchi Y, Yasaki J, Hidenori et al. Circulation. 2019; 140: 992–1003.
7. Dugré N, Vanier S, Turgeon RD. Can Fam Physician. 2022 Jan; 68(1): 35.

---

## Lunesta<sup>MD</sup> : l'art d'endormir avec une vieille nouveauté

Sophie Paquet, B. Pharm., Julie Martineau, B. Pharm., D.E.S.S. pharmacie communautaire

La prévalence de l'insomnie chronique dans les pays industrialisés est estimée entre 5 et 10%.<sup>1</sup> L'insomnie peut avoir un impact sur la qualité de vie et serait associée avec une diminution du fonctionnement, les troubles de l'humeur et de l'absentéisme.<sup>1</sup> L'eszopiclone (isomère S du zopiclone) commercialisée sous le nom de Lunesta<sup>MD</sup> est indiquée pour le traitement de courte durée et le soulagement symptomatique de l'insomnie.<sup>2</sup> Le dosage initial recommandé est 1 mg une fois par jour au coucher et la dose peut être ajustée jusqu'à 3 mg.<sup>2</sup> La molécule est déjà commercialisée ailleurs dans le monde dont aux États-Unis où elle est approuvée depuis 2004.

Une revue Cochrane<sup>3</sup> publiée en 2018 incluant 14 études randomisées contrôlées contre placebo (6 études < 4 semaines, 6 études de 4 semaines à 6 mois et 2 études > 6 mois) incluant 4732 participants a démontré une :

- diminution de 12 minutes du temps d'endormissement (IC 95 % -16,03 à -7,86);
- diminution de 17 minutes du temps éveillé la nuit (IC 95 % -24,89 à -9,15);
- augmentation de 28 minutes du temps total de sommeil (IC 95 % 20,30 à 35,09).

Une petite étude randomisée contrôlée à double insu a également démontré la non-infériorité de l'eszopiclone au zopiclone.<sup>4</sup> Pour ce qui est des effets indésirables, la dysgueusie (NNH = 6), la bouche sèche (NNH = 25), la somnolence (NNH = 25) et les étourdissements (NNH = 33) étaient plus souvent rapportés qu'avec le placebo.<sup>3</sup>

Une étude randomisée contrôlée en post-commercialisation a révélé un risque d'impact sur le fonctionnement psychomoteur et la mémoire le lendemain de la prise du médicament.<sup>3</sup> Ceci a mené à l'ajout d'une mise en garde concernant les risques de comportements somnambuliques complexes.<sup>2,3</sup>

Il est aussi recommandé d'éviter la prise d'eszopiclone en concomitance avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central.<sup>2</sup> De plus, l'eszopiclone est déconseillée chez les personnes souffrant d'autres problématiques de sommeil comme l'apnée du sommeil et le syndrome des jambes sans repos, car le risque de comportements somnambuliques complexes est également accru chez ces patients.<sup>2</sup> L'eszopiclone

est déconseillée chez les enfants, les femmes enceintes et qui allaitent, les insuffisants hépatiques graves et chez les utilisateurs d' inhibiteurs puissants du CYP3A4.<sup>2</sup>

### Notre avis

L'eszopiclone n'a pas démontré davantage en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux autres somnifères disponibles. Elle est aussi plus dispendieuse (50\$/mois) que les molécules hypnotiques en Z comparables comme le zopiclone (7,5mg = 15\$/mois) et le zolpidem (40\$/mois), disponibles en version générique. Elle s'avère donc une option de traitement pour l'insomnie peu intéressante et aucunement novatrice dans l'arsenal thérapeutique. De plus, il serait pertinent que l'eszopiclone soit comparée aux autres somnifères ayant une indication officielle dont les benzodiazépines ou le lemborexant. De plus, puisque les traitements contre l'insomnie sont souvent utilisés à long terme, les études cliniques n'ont pas été d'une durée suffisante afin de démontrer l'absence de dépendance ou d'autres problèmes potentiels.

### Références

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et coll. J Clin Sleep Med. 2017;13:307-49.
2. Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc. Monographie de produit : Lunesta. 2020.
3. Rosner S, Engbrecht C, Wehrle R, et coll. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 10: CD010703.
4. Pinto LR Jr, Bittencourt LR, Treptow EC, et coll. Clinics (Sao Paulo). 2016 Jan;71(1):5-9.

## Lunesta® : Mastering the Art of Sleep with an Old-Fashioned Novelty

Sophie Paquet, B. Pharm., Julie Martineau B. Pharm., D.E.S.S. community pharmacy

The prevalence of chronic insomnia in industrialized countries is estimated to be between 5 and 10%.<sup>1</sup> Insomnia can impact life quality and is associated with decreased functioning, mood disorders, and absenteeism.<sup>1</sup> Eszopiclone (the S-isomer of zopiclone), marketed as Lunesta®, is indicated for the short-term treatment and symptomatic relief of insomnia.<sup>2</sup> The recommended initial dosage is 1 mg once daily at bedtime, which can be adjusted to maximally 3 mg.<sup>2</sup> This drug is already marketed in other parts of the world, including the United States where it has been approved since 2004.

A Cochrane review<sup>3</sup> published in 2018 including 14 randomized placebo-controlled studies (6 studies < 4 weeks, 6 studies > 4 weeks ≤ 6 months and 2 studies > 6 months) and involving 4732 participants has demonstrated the following findings:

- 12-minute decrease of sleep onset latency (95% CI -16.03 to -7.86);
- 17-minute decrease of wake time after sleep onset (95% CI -24.89 to -9.15);
- 28-minute increase of total sleep time (95% CI 20.30 to 35.09).

A small double-blind, placebo-controlled randomized study also demonstrated the non-inferiority of eszopiclone compared to zopiclone.<sup>4</sup> When it comes to adverse effects, dysgeusia (NNH = 6), dry mouth (NNH = 25), somnolence (NNH = 25), and dizziness (NNH = 33) were reported more frequently compared to placebo.<sup>3</sup>

A post-marketing controlled randomized study revealed a risk of impaired psychomotor function and memory the day after taking the medication.<sup>3</sup> As a result, a warning regarding the risks of complex sleep-related behaviours was added.<sup>2,3</sup>

It is also recommended to avoid using eszopiclone concurrently with alcohol or other central nervous system depressants.<sup>2</sup> Furthermore, eszopiclone is not recommended for individuals with other sleep disorders such as sleep apnea and restless legs syndrome, as the risk of complex sleep-related behaviours is also increased in these patients.<sup>2</sup> Eszopiclone is not recommended for children, pregnant or breastfeeding women, individuals with severe hepatic impairment, and users of potent CYP3A4 inhibitors.<sup>2</sup>

### Our Opinion

Eszopiclone has not demonstrated superior efficacy or tolerance compared to other available sedative-hypnotics. It is also more expensive (\$50/month) than comparable Z-class hypnotic agents such as zopiclone (\$15/month for 7.5mg) and zolpidem (\$40/month), both of which have generic versions. Consequently, it lacks appeal and innovation for the treatment of insomnia. It would also be relevant to compare eszopiclone with other officially indicated hypnotic agents, such as benzodiazepines or lemborexant. Moreover, due to the long-term use of insomnia treatments, clinical studies have not been of sufficient duration to establish the absence of dependency or other potential issues.

### References

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:307-49.
2. Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc. Product Monograph : Lunesta. 2020.
3. Rosner S, Englbrecht C, Wehrle R, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10: CD010703.
4. Pinto LR Jr, Bittencourt LR, Treptow EC, et al. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Jan;71(1):5-9.