



InfoVigilance

sur les produits de santé

mai 2015

PRODUITS DE SANTÉ MENTIONNÉS DANS CE NUMÉRO

CONTENU

Récapitulatif mensuel 2

Nouveaux renseignements

Article de synthèse :

Le fébuxostat et les
déclarations internationales
d'agranulocytose et de
syndrome d'hypersensibilité
médicamenteuse 4

Mise à jour de monographie
de produit : Nexavar
(sorafénib) 7

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 1-866-234-2345
Télécopieur : 1-866-678-6789
En ligne : www.sante.gc.ca/medeffet

S'ABONNER

Pour recevoir l'InfoVigilance sur
les produits de santé ainsi que les
notifications d'avis sur les produits
de santé par courriel, abonnez-vous
à l'Avis électronique MedEffet^{MC}
à www.sante.gc.ca/medeffet

Produits pharmaceutiques et biologiques

Alesse 21 (lévonorgestrel et éthinyl-
estradiol)
Amiodarone
Cefoxitin pour injection (en fioles de
1 g et de 10 g)
Clavulin-400 suspension orale
(amoxicilline-acide clavulanique)
Harvoni (lédipasvir et sofosbuvir)
Ibuprofène
Nexavar (sorafénib)
Ortho-Cept (désogestrel et éthinyl-
estradiol)
Primene à 10% (solution injectable
d'acides aminés)

Produits contenant du méthylphéni-
date

RAN-Gabapentin (gabapentine)
Sovaldi (sofosbuvir)
Uloric (fébuxostat)

Produits de santé naturels

All Seasons Detox Kit
Bulkfax V
Filix Mas
Hydraste du Canada
Paranil
W.-W.

Autres

Enhance
Natural Power

Cette publication mensuelle s'adresse principalement aux professionnels de la santé et contient des informations sur les produits pharmaceutiques, biologiques, les matériels médicaux et les produits de santé naturels. Elle fournit un résumé des informations clés concernant l'innocuité des produits de santé qui ont été publiés au cours du mois précédent par Santé Canada, ainsi qu'une sélection de nouveaux renseignements en matière d'innocuité sur les produits de santé, pour en accroître la sensibilisation. Les nouvelles informations contenues dans ce numéro ne sont pas exhaustives, mais représentent plutôt une sélection de problèmes d'innocuité cliniquement pertinents, justifiant une dissémination améliorée.

RÉCAPITULATIF MENSUEL DES RENSEIGNEMENTS SUR L'INNOCUITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

Voici une liste des avis concernant les produits de santé ainsi que des résumés des examens d'innocuité publiés en avril 2015 par Santé Canada.

Alesse 21 (lévonorgestrel et éthinylestradiol)

Avis

Santé Canada a avisé les consommatrices que Shoppers Drug Mart a rappelé un lot d'Alesse 21 (no de lot G73720) qui a été vendu dans l'Ouest canadien après la date de péremption (septembre 2014). Les pharmacies ont tenté de communiquer avec les patientes concernées.

Amiodarone

Communication des risques des produits de santé

Des cas de bradycardie symptomatique ont été signalés chez les patients prenant de l'amiodarone avec Harvoni ou Sovaldi en combinaison avec un autre antiviral à action directe. Santé Canada travaille avec Gilead Sciences Canada, afin de mettre à jour les renseignements à l'usage des prescripteurs de Sovaldi et d'Harvoni pour refléter ce risque potentiel.

Bulklix V et All Seasons Detox Kit

Avis

St. Francis Herb Farm Inc., en consultation avec Santé Canada, a volontairement rappelé deux de ses produits: Bulklix V et All Seasons Detox Kit après avoir trouvé la présence de niveaux inadmissibles de plomb ou d'arsenic.

Cefoxitin pour injection (en fioles de 1 g et de 10 g)

Communication des risques des produits de santé

Teva Canada Limitée, en consultation avec Santé Canada, a initié le rappel volontaire d'un lot de Cefoxitin pour injection en fioles de 1 g (DIN 02128187) et un lot de Cefoxitin pour injection en fioles de 10 g (DIN 02240773), en raison de la présence de particules foncées d'ingrédient pharmaceutique actif dans les fioles, observées à la reconstitution seulement.

Clavulin-400 suspension orale (amoxicilline-acide clavulanique)

Avis

GlaxoSmithKline inc. (GSK), en consultation avec Santé Canada, a volontairement rappelé un lot (lot 710535) de Clavulin-400 (70 mL) après avoir reçu une plainte d'une pharmacie qui a trouvé deux morceaux de verre dans une bouteille du produit.

Enhance et Natural Power

Mise à jour

Des tests effectués par Santé Canada à la suite d'un récent avis ont révélé la présence de sildénafil non déclaré dans les produits de santé non homologués « Enhance » et « Natural-Power ». Les deux produits, vendus comme produits naturels pour améliorer la performance sexuelle, ont été retirés du commerce Nature's Source à Vaughan (Ontario).

Filix Mas, Paranil et W.-W.

Avis (produit homéopathique)
Avis (produits de santé naturels)

Santé Canada a suspendu la licence de Filix Mas, un produit homéopathique, car il contient de la dryoptère fougère mâle (Dryopteris filix-mas). Santé Canada a aussi suspendu les licences de deux produits de santé naturels contenant cet ingrédient, « Paranil » et « W.-W. ». Les renseignements sur l'innocuité ont soulevé des inquiétudes quant aux effets de fortes doses de l'ingrédient particulier. L'utilisation de ces produits pourrait présenter un grave risque pour la santé.

Hydraste du Canada

Résumé de l'examen de l'innocuité

Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel d'interaction plante-médicament associé à l'hydraste du Canada, un ingrédient d'origine végétale. Selon les données probantes actuelles, l'utilisation de l'hydraste du Canada par voie orale pourrait contribuer à des interactions plante-médicament, mais les données à ce sujet sont limitées et Santé Canada n'est au courant d'aucun cas d'interaction entre l'hydraste du Canada et des médicaments, que ce soit au Canada ou à l'étranger. Santé Canada continuera de surveiller toute information sur les effets indésirables pour les produits de santé pris par voie orale qui contiennent de l'hydraste du Canada, comme il le fait déjà pour tout autre produit de santé, afin de cerner et d'évaluer les dangers possibles.

Ibuprofène d'ordonnance à prise orale

Mise à jour
Résumé de l'examen de l'innocuité

Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel d'événements cardiovasculaires avec l'utilisation d'ibuprofène, spécialement à doses élevées. Santé Canada a révélé des preuves qu'il existe un lien entre la prise d'une dose quotidienne de 2 400 mg ou plus d'ibuprofène par voie orale et un risque accru d'événements cardiovasculaires. Toutefois, les bienfaits généraux de l'ibuprofène continuent de l'emporter sur les risques lorsqu'utilisé tel que recommandé. Les renseignements à l'usage des prescripteurs pour les produits contenant de l'ibuprofène seront mis à jour pour refléter cette nouvelle information. Santé Canada a aussi communiqué ce risque aux Canadiens.

Ortho-Cept (désogestrel et éthinylestradiol)

Avis

Santé Canada a avisé les consommatrices que Janssen inc. a rappelé un lot de comprimés du contraceptif oral Ortho-Cept (28 jours) en raison d'une possible puissance réduite des deux ingrédients actifs. Le produit pourrait être moins efficace, ce qui peut entraîner un risque de grossesse imprévue dans certains cas.

Primene à 10% (solution injectable d'acides aminés)

Communication des risques des produits de santé (mise à jour)
Communication des risques des produits de santé

La Corporation Baxter, en collaboration avec Santé Canada, a communiqué sur le risque de décoloration et de formation d'un précipité lorsque des oligo-éléments sont ajoutés à la solution Primene à 10 %, résultant d'une interaction soupçonnée entre les oligo-éléments et la cystéine. La formation de ce précipité pourrait occasionner des niveaux insuffisants de cystéine et d'oligo-éléments dans les solutions de nutrition parentérale totale. Un apport insuffisant de cystéine ou d'oligo-éléments peut avoir des conséquences néfastes graves sur la santé. La perfusion d'un précipité peut entraîner des effets indésirables graves, notamment une phlébite, une thrombophlébite, une thrombose et des troubles graves des principaux organes. La Corporation Baxter a fourni une mise à jour avec de nouvelles instructions.

Produits contenant du méthylphénidate

Communication des risques des produits de santé
Résumé de l'examen de l'innocuité

Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel de priapisme associé à l'utilisation de produits à base de méthylphénidate pour le traitement du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Il existe des preuves limitées mais raisonnables d'une association possible entre le priapisme et l'utilisation de produits à base de méthylphénidate. Les renseignements à l'usage des prescripteurs canadiens pour l'ensemble des produits de marque et des génériques à base de méthylphénidate ont été mis à jour pour inclure le risque très rare de priapisme. Santé Canada a aussi communiqué ce risque aux Canadiens.

RAN-Gabapentin (gabapentine)

Avis

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc., en consultation avec Santé Canada, a rappelé un lot (no de lot 2582026) de RAN-Gabapentin, un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie, en raison d'une contamination croisée avec de l'étodolac, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, survenue au cours du processus de fabrication.

NOUVEAUX RENSEIGNEMENTS SUR L'INNOCUITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ

Les sujets suivants ont été sélectionnés dans le but d'accroître la sensibilisation et, dans certains cas, encourager la déclaration d'effets indésirables similaires.

ARTICLE DE SYNTHÈSE

Le fébuxostat et les déclarations internationales d'agranulocytose et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le fébuxostat (Uloric) est un inhibiteur sélectif non purique de la xanthine oxydase indiqué pour réduire les taux d'acide urique sérique chez les patients atteints de goutte¹. Commercialisé au Canada depuis septembre 2010, il constitue un des deux types d'inhibiteurs de la xanthine oxydase actuellement disponibles au Canada, l'autre étant l'allopurinol, disponible depuis des décennies. Dans le cadre de ses activités de surveillance continue de l'innocuité des produits de santé, Santé Canada a pris connaissance de cas internationaux d'agranulocytose et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse soupçonnés d'être associés à l'utilisation du fébuxostat. Des examens de l'innocuité ont été entrepris pour évaluer l'information présentement disponible concernant ces risques potentiels.

Agranulocytose

L'agranulocytose est une affection aiguë caractérisée par une neutropénie sévère associée à l'apparition soudaine de signes et de symptômes d'infection bactérienne². La neutropénie est définie comme une numération absolue des neutrophiles inférieure à $1,5 \times 10^9/L$. Dans les cas de neutropénie sévère, la numération absolue des neutrophiles est inférieure à $0,5 \times 10^9/L$.

Points clés

- Des cas internationaux d'agranulocytose et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont été signalés chez des patients traités avec le fébuxostat (Uloric).
- Au 10 janvier 2015, Santé Canada n'avait reçu aucune déclaration d'agranulocytose et avait reçu une déclaration de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse soupçonné en association avec l'utilisation du fébuxostat.

Points clés (suite)

- Santé Canada encourage les professionnels de la santé à lui signaler tout cas d'agranulocytose ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse soupçonné d'être associé à l'utilisation du fébuxostat.

Treize déclarations internationales d'agranulocytose chez des patients traités avec le fébuxostat ont été identifiées dans la base de données sur les observations individuelles de pharmacovigilance (VigiBase) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)*. Aucun cas d'agranulocytose, de neutropénie sévère ni de neutropénie touchant des patients canadiens traités avec le fébuxostat n'avait été signalé à Santé Canada au 10 janvier 2015.

Deux cas de neutropénie aiguë chez des patients traités avec le fébuxostat ont été publiés en 2013³. Dans les deux cas, la numération des neutrophiles avait chuté à moins de $1,5 \times 10^9/L$ durant un traitement avec le fébuxostat et était revenue à la normale dans les deux semaines ayant suivi l'interruption du traitement. Un lien probable entre la neutropénie et le fébuxostat a été rapporté pour les deux cas.

Les mécanismes proposés pour expliquer l'apparition de neutropénie provoquée par le fébuxostat incluent : 1) la destruction des granulocytes médiée par des anticorps; 2) le polymorphisme des allèles de l'antigène leucocytaire humain (HLA) pouvant être associé à un risque accru de neutropénie; et 3) un effet toxique direct sur le microenvironnement de la moelle osseuse ou sur les précurseurs myéloïdes³.

Bien que le nombre de cas signalés à ce jour soit peu élevé, l'agranulocytose est un événement clinique grave et il est important de sensibiliser les professionnels de la santé à ce risque potentiel. La neutropénie est mentionnée dans la monographie de produit canadienne actuelle du fébuxostat, mais non l'agranulocytose¹. On a signalé des cas d'agranulocytose associée à l'allopurinol^{4,5}, et les monographies de produit canadiennes des produits contenant l'allopurinol disponibles sur le marché font mention du risque d'agranulocytose[†].

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS ou Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une réaction d'hypersensibilité rare, potentiellement mortelle, caractérisée par un ensemble variable d'éléments symptomatiques et asymptomatiques, notamment des éruptions cutanées sévères, une fièvre supérieure à 38°C, des anomalies hématologiques (éosinophilie, lymphocytose atypique), des ganglions lymphatiques enflés et l'atteinte de plusieurs organes (foie, reins, poumons, etc.)^{6,7}. Généralement, l'apparition de ce syndrome est tardive, souvent de 2 à 8 semaines après l'initiation d'un traitement médicamenteux, et les symptômes peuvent persister ou s'aggraver même si le patient cesse de prendre le médicament en cause.

Quatorze déclarations de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse soupçonné d'être associé au fébuxostat ont été identifiées dans la base de données VigiBase*. Au 10 janvier 2015, Santé Canada avait reçu une déclaration de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse soupçonné d'être associé au fébuxostat. Ce cas, qui a été publié dans la littérature, décrit un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez une patiente traitée avec une combinaison de fébuxostat et d'azathioprine⁸. La patiente avait eu dans le passé un effet indésirable (EI) semblable à la suite d'un traitement d'allopurinol utilisé aussi en combinaison avec l'azathioprine. Il n'a pas été établi si l'allopurinol et le fébuxostat ou l'azathioprine étaient en

cause. D'autres cas internationaux signalant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez des patients traités avec le fébuxostat ont aussi été publiés dans la littérature^{9,10}.

La monographie de produit canadienne actuelle du fébuxostat comporte des mises en garde contre les réactions cutanées et d'hypersensibilité graves, mais ne fait aucune mention du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse¹. La monographie décrit aussi un risque potentiel pour les patients ayant déjà eu des réactions cutanées à l'allopurinol. L'allopurinol est aussi connu comme étant associé à des réactions cutanées graves, y compris une hypersensibilité généralisée[†] et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse^{6,7}.

En résumé, les données présentement disponibles indiquant que le fébuxostat peut causer des EI rares et graves tels que décrits ci dessus sont limitées. Afin de bien examiner cette question, Santé Canada encourage les professionnels de la santé à lui signaler tout cas d'agranulocytose ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse soupçonné d'être associé au fébuxostat. Aussi, il est important de fournir dans ces déclarations, des renseignements tels que la durée du traitement, les médicaments concomitants et la date d'apparition des EI.

Références

1. *Uloric (fébuxostat)* [monographie de produit]. Oakville (Ont.): Takeda Canada Inc.; 2013.
2. Bankowski Z, Bruppacher R, Crusius I, et al. [Reporting adverse drug reactions: Definitions of terms and criteria for their use](#). Genève (Suisse): Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS); 1999.
3. Kobayashi S, Ogura M, Hosoya T. Acute neutropenia associated with initiation of febuxostat therapy for hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(3): 258-61.
4. Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, et al. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. *Eur J Intern Med* 2006;17(8):529-35.
5. Mari E, Ricci F, Imberti D, et al. Agranulocytosis: an adverse effect of allopurinol treatment. *ITJM* 2011;5(2):120-3.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124(7):588-97.
7. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169(5):1071-80.
8. Doré M, Frenette AJ, Mansour AM, et al. Febuxostat as a novel option to optimize thiopurines' metabolism in patients with inadequate metabolite levels. *Ann Pharmacother* 2014;48(5):648-51.
9. Mauck M, DeGueme A, Taintor A, et al. Cross-sensitivity of allopurinol and febuxostat induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome [tracking ID # 196031]. *J Gen Intern Med* 2010;25:S504-5.
10. Abeles AM. Febuxostat hypersensitivity. *J Rheumatol* 2012;39(3):659.

* Les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur les effets indésirables ont été fournies par le Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale. Cette information n'est pas homogène sur le plan de la source des données et de la probabilité que le produit de santé ait causé l'effet indésirable d'intérêt. Cette information ne représente pas non plus l'opinion de l'OMS. La recherche a été effectuée dans la base de données sur les observations individuelles de pharmacovigilance (VigiBase) de l'OMS pour toutes les déclarations reçues au 1^{er} avril 2015.

† Pour consulter les monographies de produit des produits contenant de l'allopurinol disponibles sur le marché canadien, veuillez faire une recherche dans la [base de données sur les produits pharmaceutiques](#) de Santé Canada.

MISE À JOUR DE MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Les mises à jour suivantes concernant l'innocuité, qui ont récemment été apportées aux monographies canadiennes de produits, ont été sélectionnées afin d'en accroître la sensibilisation. Une liste complète des mises à jour de l'étiquetage concernant l'innocuité pour les produits pharmaceutiques innovateurs se trouve sur le [site Web de Santé Canada](#).

Nexavar (sorafénib)

Le risque de **dysfonctionnement thyroïdien** a été inclus dans la section des Mises en garde et précautions.

Messages clés pour les professionnels de la santé¹:

- Un dysfonctionnement thyroïdien a été signalé en association avec l'utilisation de sorafénib, une hypothyroïdie et une hyperthyroïdie pouvant toutes deux survenir. On a observé plus de cas d'hypothyroïdie
- On recommande d'effectuer une épreuve de la fonction thyroïdienne au départ et pendant le traitement par le sorafénib.

Référence

1. *Nexavar (sorafénib)* [monographie de produit]. Mississauga (Ont.): Bayer Inc.; 2014.

LIENS UTILES

- [MedEffet^{MC} Canada](#)
- [Base de données sur les rappels et les avis de sécurité](#)
- [Résumés des examens d'innocuité](#)
- [Nouveaux examens de l'innocuité](#)
- [Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance](#)
- [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#)
- [Base de donnée canadienne des pénuries de médicaments](#)
- [Registre des médicaments et des produits de santé](#)

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en nous contactant à InfoWatch_InfoVigilance@hc-sc.gc.ca

Santé Canada
Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Droit d'auteur

© 2015 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

En raison des contraintes de temps concernant la production de cette publication, les informations publiées peuvent ne pas refléter les informations les plus récentes.

Pub.: 140412
ISSN: 2368-8033