



Santé  
Canada Health  
Canada

Votre santé et votre  
sécurité... notre priorité.

Your health and  
safety... our priority.



# InfoVigilance

## sur les produits de santé

octobre 2018

## PRODUITS DE SANTÉ MENTIONNÉS DANS CE NUMÉRO

### CONTENU

Récapitulatif mensuel	2
Nouveaux renseignements	
• Alerte - erreur de prescription de dose :	
Ocaliva (acide obéticholique)	4
• Mise à jour de monographie de produit :	
Lenvima (lenvatinib)	6

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Programme Canada Vigilance  
En ligne : [Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux](#)

Téléphone : 1-866-234-2345

Télécopieur ou courrier : formulaire disponible en ligne

### S'ABONNER

Pour recevoir l'InfoVigilance sur les produits de santé ainsi que les notifications d'avis sur les produits de santé par voie électronique, abonnez-vous à l'[Avis électronique MedEffet<sup>MC</sup>](#) ou aux [fils RSS de MedEffet<sup>MC</sup> Canada](#).

### Produits pharmaceutiques et biologiques

Antibiotiques bêta-lactamines  
EpiPen et EpiPen Jr (épinéphrine)  
Fibristal (acétate d'ulipristal)  
Hydroquinone  
Lenvima (lenvatinib)  
Marvelon 28  
Médicaments contenant du valsartan  
Ocaliva (acide obéticholique)  
Tecentriq (atézolizumab)  
Tromboject (tétradécyl sulfate de sodium)

### Produits de santé naturels

Produits homéopathiques « Dr. King's »

### Autres

Produits de santé contenant du 2,4-dinitrophénol  
Produits de santé non autorisés

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.

Canada

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

Voici une liste des avis concernant les produits de santé, des rappels de type I, ainsi que des résumés de l'examen de l'innocuité ou de la sûreté publiés en septembre 2018 par Santé Canada.

<p><b>Antibiotiques bêta-lactamines</b></p> <p>Résumé de l'examen de l'innocuité</p>	<p>Cet examen de l'innocuité a évalué le risque d'effets indésirables cutanés graves (SCAR) associés à l'utilisation des antibiotiques bêta-lactamines. L'examen des renseignements disponibles réalisé par Santé Canada a révélé l'existence d'un lien possible. Santé Canada travaillera avec les fabricants afin de mettre à jour les monographies de produit canadiennes des antibiotiques bêta-lactamines qui ne mentionnent pas le risque de SCAR, afin d'informer les professionnels de la santé et les patients de ce risque potentiel.</p>
<p><b>EpiPen et EpiPen Jr (épinéphrine)</b></p> <p>Avis</p>	<p>Dans des cas peu nombreux, certains dispositifs EpiPen (0,3 mg) et EpiPen Jr (0,15 mg) pourraient ne pas sortir de leurs tubes de rangement aisément, ou pas du tout. Ceci pourrait entraîner un retard, sinon empêcher un traitement urgent. Le problème se trouve au niveau de l'étiquette et non au niveau du dispositif ou de l'épinéphrine qu'il administre. Pfizer ne rappellera pas les produits puisque les pharmaciens et les patients sont en mesure de mitiger les risques en vérifiant que les dispositifs peuvent aisément sortir du tube de rangement, avant qu'une situation d'urgence ne survienne.</p>
<p><b>Fibrystal (acétate d'ulipristal)</b></p> <p>Résumé de l'examen de l'innocuité</p>	<p>Cet examen de l'innocuité a évalué le risque d'atteinte hépatique grave associée à l'utilisation de Fibrystal (acétate d'ulipristal). L'examen des renseignements disponibles mené par Santé Canada a conclu qu'il pourrait y avoir un lien. Santé Canada collabore avec le fabricant afin de mieux comprendre les effets de Fibrystal sur le foie et de mettre à jour la monographie de produit canadienne pour y inclure de nouvelles restrictions d'emploi et des recommandations concernant la surveillance de la fonction hépatique. Ces renseignements seront aussi communiqués aux professionnels de la santé et aux Canadiennes.</p>
<p><b>Hydroquinone</b></p> <p>Mise à jour</p>	<p>Santé Canada a recommandé que les préparations à usage topique sur la peau qui contiennent des concentrations élevées en hydroquinone soient utilisées avec prudence et uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé. À compter du 30 juin 2019, les produits contenant plus de 2 % d'hydroquinone nécessiteront une ordonnance d'un professionnel de la santé pour la vente au Canada.</p>

<p><b>Marvelon 28</b></p> <p>Avis</p>	<p>Les emballages de certains lots de Marvelon 28 ne contiennent pas d'autocollants pour les jours de la semaine. Les femmes peuvent s'en servir pour les aider à se rappeler si elles ont pris leur pilule quotidienne un jour donné. Sans ces autocollants, il peut y avoir un risque accru de manquer une dose. Cette question n'a aucune incidence sur l'innocuité ou l'efficacité de la pilule. Merck Canada Inc. a distribué des autocollants pour les jours de la semaine aux pharmacies à l'intention des patientes.</p>
<p><b>Médicaments contenant du valsartan</b></p> <p>Mise à jour - Estimations des risques pour la santé</p> <p>Mise à jour - Seconde impureté</p>	<p>Plusieurs médicaments contenant du valsartan ont fait l'objet d'un rappel par leurs fabricants. Des impuretés, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), toutes deux considérées comme des agents probablement cancérigènes pour l'être humain, ont été trouvées dans le valsartan utilisé dans ces produits. Le valsartan a été fourni par Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. Santé Canada a aussi informé les Canadiens à propos de son évaluation des risques pour la santé concernant les produits à base de valsartan contenant la NDMA.</p>
<p><b>Produits de santé contenant du 2,4-dinitrophénol</b></p> <p>Avis</p>	<p>Les Canadiens ne devraient ni acheter ni utiliser des produits de santé qui contiennent du 2,4-dinitrophénol (communément appelé DNP) parce qu'il est toxique et peut être mortel. Les produits contenant du DNP sont surtout destinés aux culturistes et sont vendus en ligne comme des « brûleurs de graisses » et des « aides à la prise de muscles » ou comme produits amaigrissants. À l'heure actuelle, aucun produit de santé contenant du DNP n'est approuvé par Santé Canada; cependant, certains Canadiens pourraient avoir acheté en ligne des produits contenant du DNP.</p>
<p><b>Produits de santé non autorisés</b></p> <p>Mise à jour - Multiples produits de santé non autorisés</p>	<p>Santé Canada a avisé les Canadiens que divers produits de santé non autorisés qui pourraient poser un risque grave pour la santé ont été vendus dans des points de vente au détail au Canada ou en ligne.</p>
<p><b>Produits homéopathiques « Dr. King's »</b></p> <p>Avis</p>	<p>Santé Canada a informé les consommateurs de ne pas utiliser de produits homéopathiques ni de produits vétérinaires fabriqués par King Bio Inc. qui sont étiquetés « Dr. King's », « Dr. King's Natural Pet » ou « Natural Pet » en raison d'une contamination microbienne potentielle. Le distributeur canadien, Ecotrend Ecologics Ltd., procède au rappel des produits pour les enfants, les adultes et les animaux de compagnie. On fait la promotion des produits à diverses fins, y compris le soulagement de la grippe, les soins respiratoires, le contrôle du stress, l'arthrite et la douleur articulaire.</p>

### **Tecentriq (atézolizumab)**

Communication des risques  
aux professionnels de la  
santé

Des cas de néphrite à médiation immunitaire ont été signalés chez des patients recevant Tecentriq (atézolizumab) pour le traitement d'un carcinome urothélial ou d'un cancer du poumon. Les professionnels de la santé sont avisés de surveiller la fonction rénale durant le traitement et d'interrompre ce dernier chez les patients qui présentent une néphrite à médiation immunitaire modérée (grade 2); de mettre fin au traitement de façon définitive chez les patients atteints d'une néphrite à médiation immunitaire grave (grade 3 ou 4); d'administrer des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs d'appoint si le tableau clinique le justifie aux patients qui présentent une néphrite à médiation immunitaire; et d'orienter les patients qui présentent une néphrite à médiation immunitaire vers un spécialiste en néphrologie. Santé Canada travaille actuellement avec le fabricant afin d'inclure le risque de néphrite à médiation immunitaire dans la monographie de produit canadienne de Tecentriq.

### **Tromboject (tétradécyl sulfate de sodium)**

Communication des risques  
aux professionnels de la  
santé

Cette mise à jour remplace les informations précédemment communiquées le **17 juillet 2018** concernant la présence de particules visibles et insolubles dans les fioles de Tromboject 1% et 3%. Lorsque les produits doivent être utilisés pour des raisons de nécessité médicale, il est recommandé d'administrer Tromboject 1% et 3% avec des filtres stériles de grade médical en polyéthersulfone (PES) de 0,22 micromètre en grosseur de pores et de 25 ou 33 mm de diamètre.

## **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.*

### **ALERTE - ERREUR DE PRESCRIPTION DE DOSE**

#### **Ocaliva (acide obéticholique) – décompensation et insuffisance hépatiques liées à des erreurs de prescription de dose**

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie hépatique cholestatique auto-immune rare et évolutive; en 2015, elle touchait environ 11 000 Canadiens<sup>1</sup>. La CBP provoque l'inflammation des canaux biliaires, ce qui entraîne l'accumulation de bile dans le foie. Avec le temps, ceci cause des lésions au foie, menant éventuellement à la cirrhose<sup>2</sup>. Malgré les traitements existants, la CBP évolue vers une insuffisance hépatique terminale chez environ 10 % des patients<sup>1</sup>.

Ocaliva (acide obéticholique) est un agoniste du récepteur farnésioïde X (FXR) qui est commercialisé au Canada depuis mai 2017 sous forme de comprimés de 5 mg et 10 mg<sup>3</sup>. Il est indiqué pour le traitement de la CBP en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes intolérants à l'AUDC. Au Canada, Ocaliva a reçu une autorisation de mise en marché avec conditions en vertu de la politique d'Avis de conformité avec conditions en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique.

La posologie d'Ocaliva varie en fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique du patient. La dose initiale recommandée est de **5 mg une fois par jour** pour les atteintes moins graves (chez les patients non cirrhotiques ou atteints de cirrhose compensée correspondant à la classe A de Child-Pugh), ou **5 mg une fois par semaine** pour les atteintes plus graves (pour les patients de classe B ou C de Child-Pugh ou présentant des antécédents de décompensation)<sup>3</sup>. Des décompensations et des insuffisances hépatiques ont été signalées chez des patients atteints de CBP auxquels Ocaliva avait été prescrit à des doses plus élevées ou administré plus fréquemment que recommandé.

Au 10 octobre 2018, Santé Canada avait reçu 8 cas canadiens d'erreur de prescription portant sur la dose du médicament soupçonnée d'être associée à Ocaliva depuis la commercialisation du médicament (3 cas graves et 5 cas non graves). Dans 4 de ces cas signalés, Ocaliva avait été initié à une dose de 10 mg (plutôt que 5 mg); dans les 4 autres cas, Ocaliva avait été administré de façon quotidienne plutôt qu'hebdomadaire chez des patients présentant une atteinte hépatique plus grave.

Un encadré *Mises en garde et précautions importantes* exposant le risque de **décompensation et d'insuffisance hépatiques** chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère a récemment été incorporé dans la monographie de produit canadienne d'Ocaliva. Les sections *Mises en garde et précautions*, *Effets indésirables (Effets indésirables identifiés après la mise en marché)*, *Posologie et administration* et *Renseignements pour le patient sur le médicament* ont aussi été mises à jour à ce sujet. Les étiquettes figurant sur les emballages seront aussi mises à jour.

### **Messages clés pour les professionnels de la santé de la monographie de produit canadienne pour Ocaliva<sup>3</sup> :**

- Des déclarations post-commercialisation indiquent que des cas de décompensation et d'insuffisance hépatiques, parfois mortels, ont été signalés chez des patients atteints de CBP associée à une cirrhose décompensée ou à de l'insuffisance hépatique de classes B et C de Child-Pugh, lorsqu'Ocaliva avait été administré plus fréquemment que recommandé.
- Le traitement par Ocaliva chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère devrait être instauré et suivi par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans la prise en charge de la CBP.
- Avant l'instauration du traitement par Ocaliva chez les patients atteints de cirrhose soupçonnée, la classe du patient sur l'échelle de Child-Pugh (A, B ou C) devrait être évaluée pour déterminer la posologie initiale appropriée.
  - L'ajustement posologique d'Ocaliva est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère (classes B et C de Child-Pugh) et de cirrhose décompensée.
  - Aucune modification de la dose n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).
- La dose de départ recommandée d'Ocaliva est de 5 mg une fois par semaine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de classe B ou C de Child-Pugh ou présentant des antécédents de décompensation (voir le Tableau 1).
- La progression de la CBP devrait être surveillée systématiquement pendant le traitement par Ocaliva à l'aide d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques, pour déterminer si un ajustement posologique est nécessaire. La fréquence posologique des patients dont la maladie évolue de la classe A vers la classe B ou C de Child-Pugh devrait être réduite.

Pour éviter des erreurs de prescription de dose entre les posologies quotidiennes et hebdomadaires pouvant entraîner des effets indésirables graves potentiels, il est rappelé aux prescripteurs de tenir compte de la posologie appropriée selon la classification de Child-Pugh, et on encourage les pharmaciens à s'assurer que la bonne dose et le bon mode d'emploi sont remis au patient.

**Tableau 1 : Posologie d'Ocaliva par population de patients atteints de CBP et par stade de la maladie**

Stade/classification	Classe A de l'échelle de Child-Pugh, patients non cirrhotiques ou atteints de cirrhose compensée	Classe B ou C de Child-Pugh ou patients présentant des antécédents de décompensation <sup>a</sup>
Dose de départ	5 mg <b>une fois par jour</b>	5 mg <b>une fois par semaine</b>
Titrage de la dose	Pour les patients n'ayant pas atteint une réduction suffisante de la PA et/ou de la bilirubine totale après les <b>6 premiers mois de traitement</b> et qui tolèrent Ocaliva <sup>b</sup> , augmentez la dose à 10 mg <b>une fois par jour</b> pour améliorer la réponse.	Pour les patients n'ayant pas atteint une réduction suffisante de la PA et/ou de la bilirubine totale après les <b>3 premiers mois de traitement</b> et qui tolèrent Ocaliva <sup>b</sup> , augmentez la dose à 5 mg <b>deux fois par semaine</b> (à au moins 3 jours d'intervalle). Ultérieurement, augmentez la dose à 10 mg <b>deux fois par semaine</b> (à au moins 3 jours d'intervalle) suivant la réponse et la tolérance.
Dose maximale	10 mg <b>une fois par jour</b>	10 mg <b>deux fois par semaine</b> (à au moins 3 jours d'intervalle)

<sup>a</sup> Saignements variqueux gastro-œsophagiens, apparition ou aggravation de l'ictère (jaunisse), péritonite bactérienne spontanée, etc.

<sup>b</sup> Avant d'ajuster la dose, réévaluez la classe sur l'échelle de Child-Pugh.

Note : PA = phosphatase alcaline

#### Références

1. Yoshida EM, Thiele S, Fischer A, et al. Prevalence of primary biliary cholangitis in Canada: First national study (résumé A197). *JCAG* 2018; 1(Suppl. 1) mars: 344-5.
2. [La cholangite biliaire primitive](#). Markham (Ont): Fondation canadienne du foie. (consulté le 1er octobre 2018).
3. *Ocaliva (acide obéticholique)* [monographie de produit]. San Diego (CA): Intercept Pharmaceuticals Inc.; 2018.

## MISES À JOUR DE MONOGRAPHIES DE PRODUIT

Les mises à jour suivantes concernant l'innocuité, qui ont récemment été apportées aux monographies de produit canadiennes, ont été sélectionnées afin d'en accroître la sensibilisation. Une liste complète des mises à jour de l'étiquetage se trouve sur la page [L'innocuité des monographies de produits pour les médicaments innovateurs de Santé Canada](#). Les monographies de produit canadiennes sont disponibles dans la [Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada](#).

### Lenvima (lenvatinib)

Le risque de **pneumothorax** a été inclus dans les sections *Mises en garde et précautions*, *Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation* et *Renseignements destinés au patient* de la monographie de produit canadienne pour Lenvima.

## Messages clés pour les professionnels de la santé<sup>1</sup> :

- Des fistules (p. ex., gastro-intestinales, bronchopleurales, trachéo-œsophagiennes, œsophagiennes, cutanées, pharyngées et de l'appareil génital féminin) ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques sur le lenvatinib et dans la pratique après la commercialisation. De plus, des cas de pneumothorax ont été signalés avec ou sans signe évident de fistule bronchopleurale.
- Certains signalements de pneumothorax ont été faits en association avec une régression ou une nécrose tumorales.

### Référence

1. *Lenvima (lenvatinib)* [monographie de produit]. Mississauga (Ont.): Eisai limitée; 2018.

## LIENS UTILES

- [MedEffet<sup>MC</sup> Canada](#)
- [Base de données sur les rappels et les avis de sécurité](#)
- [Nouveaux examens de l'innocuité ou de la sûreté](#)
- [Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance](#)
- [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#)
- [Liste des instruments médicaux homologués](#)
- [Base de données des produits de santé naturels homologués](#)
- [Registre des médicaments et des produits de santé](#)
- [Pénuries de médicaments Canada](#)

## Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en nous contactant à [HC.infowatch-infovigilance.SC@canada.ca](mailto:HC.infowatch-infovigilance.SC@canada.ca)

Santé Canada

Direction des produits de santé commercialisés

Localisateur 1906C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-954-6522

Télécopieur : 613-952-7738

## Droit d'auteur

© 2018 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.: 170364

ISSN: 2368-8033