



Santé
Canada Health
Canada

Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.

Your health and
safety... our priority.



InfoVigilance

sur les produits de santé

novembre 2018

PRODUITS DE SANTÉ MENTIONNÉS DANS CE NUMÉRO

CONTENU

Récapitulatif mensuel	2
Nouveaux renseignements	
• <i>Article de synthèse :</i>	
Lamotrigine et déclarations internationales de lymphohistiocytose hémophagocytaire	3
• <i>Mises à jour de monographies de produit :</i>	
Kayexalate (sulfonate de polystyrène sodique) et Resonium Calcium (sulfonate de polystyrène calcique)	5
Rifadin (rifampine)	6
• <i>Avis d'autorisation de mise en marché avec conditions :</i>	
Folotyn (pralatrexate pour injection)	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^{MC}](#) ou aux [fils RSS de MedEffet^{MC} Canada](#).

Produits pharmaceutiques et biologiques

Folotyn (pralatrexate pour injection)
Ingrédients pharmaceutiques actifs de Zhejiang Huahai Pharmaceuticals
Jakavi (ruxolitinib)
Kayexalate (sulfonate de polystyrène sodique)
Lamictal (lamotrigine)
Resonium Calcium (sulfonate de polystyrène calcique)
Rifadin (rifampine)

Matériels médicaux

Lentilles cornéennes à but esthétique

Autres

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 octobre 2018 par Santé Canada.

<p>Ingrédients pharmaceutiques actifs de Zhejiang Huahai Pharmaceuticals</p> <p>Mise à jour</p>	<p>Santé Canada a constaté que le site de fabrication Chuannan de Zhejiang Huahai Pharmaceuticals en Chine n'est pas conforme aux exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication pour la fabrication d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA). Une cote de non-conformité signifie que les entreprises canadiennes ne peuvent plus importer de médicaments qui contiennent des IPA de ce site. Une liste d'IPA fabriqués à cet endroit est fournie dans la mise à jour. Zhejiang Huahai Pharmaceuticals est le fabricant de l'IPA du valsartan qui contient les impuretés N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et N-nitrosodiéthylamine (NDEA). Tous les médicaments contenant du valsartan fabriqués par Zhejiang Huahai Pharmaceuticals ont déjà fait l'objet d'un rappel au Canada.</p>
<p>Jakavi (ruxolitinib)</p> <p>Résumé de l'examen de l'innocuité</p>	<p>Cet examen de l'innocuité a évalué le risque d'interactions médicamenteuses entre Jakavi (ruxolitinib) et les substrats de la P-glycoprotéine (p. ex., la rosuvastatine, la digoxine et le dabigatran). L'examen des renseignements disponibles mené par Santé Canada n'a pas permis d'établir de lien. Santé Canada continuera de surveiller les données d'innocuité concernant le ruxolitinib.</p>
<p>Lentilles cornéennes à but esthétique</p> <p>Mise à jour</p>	<p>Santé Canada a informé les consommateurs que les lentilles cornéennes à but esthétique présentent des risques pour la santé. Pour réduire les risques liés aux lentilles cornéennes à but esthétique, Santé Canada a commencé à réglementer ces produits à titre d'instruments médicaux en 2016. Les lentilles cornéennes à but esthétique doivent donc être homologuées par Santé Canada avant de pouvoir être vendues. Pour vérifier si leurs lentilles à but esthétique sont homologuées, les consommateurs peuvent consulter la Liste des instruments médicaux homologués en vigueur en utilisant le nom du produit ou de l'entreprise.</p>
<p>Produits de santé non autorisés</p> <p>Avis – « Surfaz-SN Triple Action Cream »</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>

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

Lamotrigine et déclarations internationales de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)

La lamotrigine (Lamictal et génériques) est un agent anticonvulsivant qui appartient à la classe des phényltriaziènes¹. On croit que la lamotrigine stabilise les membranes neuronales en bloquant les canaux sodiques sensibles au potentiel d'action, ce qui empêche la libération d'acides aminés neurotransmetteurs excitateurs (notamment celle du glutamate et de l'aspartate) qui semblent jouer un rôle dans le déclenchement et la propagation des crises épileptiques. La lamotrigine est indiquée en monothérapie après le retrait des antiépileptiques administrés en concomitance et comme traitement d'appoint chez les patients atteints d'épilepsie dont l'état n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante par les traitements classiques. Elle est également indiquée comme traitement d'appoint chez les patients présentant des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut. La lamotrigine est offerte sur le marché canadien depuis le 31 décembre 1995. Il y a eu environ un million d'ordonnances de lamotrigine au Canada chaque année au cours des 5 dernières années².

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)

Santé Canada a identifié des cas internationaux de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) soupçonnée d'être associée à la lamotrigine.

La LH est un trouble hématologique rare et potentiellement mortel caractérisé par une activation immunitaire excessive entraînant une inflammation pathologique^{3,4}. Un défaut des mécanismes cellulaires de cytotoxicité, associé à une prolifération et à une activation incontrôlées des macrophages, entraîne une production excessive de cytokines, une perturbation du système immunitaire et, finalement, des lésions aux tissus et aux organes. Sur le plan clinique, la LH se caractérise entre autres par de la fièvre, des éruptions cutanées, des symptômes neurologiques, une hépatomégalie, une splénomégalie, une lymphadénopathie et des cytopénies³⁻⁵. Les signes et symptômes cliniques sont relativement non spécifiques et peuvent être associés à d'autres maladies; le diagnostic est donc souvent tardif⁴. La LH peut également être confondue avec d'autres effets indésirables graves liés au système immunitaire, comme le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS ou Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). La LH se distingue généralement des autres troubles immunitaires intrinsèques et réactifs par la gravité de l'inflammation pathologique³. La LH peut être génétique ou acquise⁶. La LH génétique est généralement diagnostiquée dans l'enfance et est liée à une cause génétique primaire. La LH acquise peut se manifester à tout âge à la suite d'infections, de maladies auto-immunes ou de tumeurs malignes.

De décembre 1994 à septembre 2017, 8 cas de LH soupçonnée ou confirmée en association avec l'utilisation de la lamotrigine chez les enfants et les adultes ont été identifiés à l'échelle mondiale par d'autres organismes de réglementation et dans la littérature scientifique⁷⁻¹⁰. Au 30 juin 2018, aucun cas canadien n'avait été signalé. Tous les cas détectés à l'étranger ont été jugés graves et ont nécessité une hospitalisation. Dans 7 cas, l'état des patients s'est amélioré après le traitement de la LH et l'arrêt de la lamotrigine. Un cas de décès a été signalé. Tous les patients présentaient un résultat de biopsie médullaire positif correspondant à une hémophagocytose, et tous les cas présentaient une relation temporelle plausible avec le début du traitement par la lamotrigine.

La LH causée par l'utilisation de la lamotrigine est considérée comme un effet indésirable grave, dont l'apparition des symptômes est tardive (1 à 4 semaines, approximativement)¹. Le taux de survie des patients a été estimé à moins de 10 % avant le recours au traitement immunomodulateur^{3,5}. Étant donné la progression rapide et la gravité de la LH, un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels à la survie des patients³⁻⁵.

Bien que le nombre de cas identifiés à ce jour soit faible, les professionnels de la santé devraient être conscients de ce risque potentiel. Par conséquent, les sections *Mises en garde et précautions*, *Effets indésirables (Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit)* et *Renseignements pour le consommateur* de la monographie de produit canadienne de Lamictal ont été mises à jour pour inclure le risque de LH.

Messages clés pour les professionnels de la santé de la monographie de produit canadienne¹ :

- Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH) sont survenus chez des enfants et des adultes traités par la lamotrigine pour diverses indications, environ une à 4 semaines après le début du traitement par la lamotrigine.
- La LH est un trouble d'activation immunitaire pathologique potentiellement mortel, caractérisé par des signes et des symptômes cliniques d'inflammation générale extrême et associé à un taux élevé de mortalité s'il n'est pas reconnu rapidement et traité.
- Les patients atteints présentent fréquemment de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une éruption cutanée, une lymphadénopathie, des symptômes neurologiques, une cytopénie, une concentration élevée de ferritine sérique, des bilans hépatique et rénal anormaux et des troubles de la coagulation.
- Les patients qui présentent ces signes et symptômes devraient être évalués immédiatement, et un diagnostic de LH devrait être envisagé. Si aucune autre cause ne peut expliquer les signes et les symptômes de LH, il convient de cesser le traitement par la lamotrigine.
- La dose initiale de lamotrigine et les augmentations posologiques graduelles recommandées ne devraient pas être dépassées.

Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada tout cas de LH soupçonnée ou confirmée en association avec la lamotrigine. Certains renseignements – notamment les doses, les dates de début et d'arrêt du traitement, les médicaments administrés en concomitance et la date d'apparition de l'effet indésirable – favoriseront une évaluation plus approfondie du problème d'innocuité potentiel.

Références

1. *Lamictal (lamotrigine)* [monographie de produit]. Mississauga (Ont.) : GlaxoSmithKline Inc.; 2018.
2. IQVIA, Canadian CompuScript Audit, années 2013 à 2017. © 2018, réimpression avec autorisation. Tous droits réservés.
3. Allen CE, McClain KL. [Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis](#). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:177-82.
4. George MR. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management](#). *J Blood Med* 2014; 5:69-86.
5. McClain KL, Allen CE. Chapter 71. Inflammatory and malignant histiocytosis. Dans: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al., éditeurs. *Williams Hematology*. 9^e éd. New York (NY): McGraw-Hill; 2016.
6. Malinowska I, Machaczka M, Popko K . [Hemophagocytic syndrome in children and adults](#). *Arch Immunol Ther Exp* 2014;62(5): 385-94.
7. [FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious immune system reaction with seizure and mental health medicine lamotrigine \(Lamictal\)](#). Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 25 avril 2018. (consulté le 29 octobre 2018).
8. Gümüş H, Kumandaş S, Per H, et al. [Hemophagocytic syndrome associated with high-dose lamotrigine](#). *Pediatr Int* 2007;49(5):672-3.
9. Yang YC, Jou ST, Chang YH, et al. [Hemophagocytic syndrome associated with antiepileptic drug](#). *Pediatr Neurol* 2004;30(5):358-60.
10. Ignaszewski M, Ignaszewski MJ, Kohlitz P. [Lamotrigine-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis](#). *Am J Ther* 2017;24(4):e493.

Le saviez-vous?

Lamotrigine et lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)

Des cas de LH ont été signalés chez des enfants et des adultes traités par la lamotrigine. La LH est un trouble rare et potentiellement mortel. Étant donné sa gravité et sa progression rapide, un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels à la survie des patients.

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.

Kayexalate (sulfonate de polystyrène sodique) et Resonium Calcium (sulfonate de polystyrène calcique)

Le risque de **diminution de l'efficacité d'autres médicaments à prise orale** a été ajouté aux sections *Mises en garde et précautions*, *Interactions médicamenteuses*, *Posologie et mode d'administration (Adultes, incluant les patients âgés)* et *Renseignements pour le consommateur* des renseignements thérapeutiques canadiens pour Kayexalate et Resonium Calcium.

Messages clés pour les professionnels de la santé^{1,2} :

- Lorsqu'ils sont administrés par voie orale, Kayexalate et Resonium Calcium peuvent se lier à d'autres médicaments à prise orale et ainsi en diminuer l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité.
- Il faut éviter d'administrer Kayexalate ou Resonium Calcium en même temps que d'autres médicaments à prise orale.
- Kayexalate et Resonium Calcium doivent être pris au moins 3 heures avant ou 3 heures après l'administration de tout autre médicament à prise orale. Dans le cas des patients atteints de gastroparésie, il convient d'envisager de séparer la prise des médicaments de 6 heures.

Références

1. *Kayexalate (sulfonate de polystyrène sodique)* [renseignements thérapeutiques]. Laval (Qc): sanofi-aventis Canada inc.; 2018.
2. *Resonium Calcium (sulfonate de polystyrène calcique)* [renseignements thérapeutiques]. Laval (Qc): sanofi-aventis Canada inc.; 2018.

Rifadin (rifampine)

Le risque de **coagulopathie dépendante de la vitamine K** a été inclus dans les sections *Précautions*, *Interactions médicamenteuses*, *Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation* et *Renseignements pour les patients sur les médicaments* de la monographie de produit canadienne pour Rifadin.

Messages clés pour les professionnels de la santé¹ :

- Le Rifadin peut causer une coagulopathie dépendante de la vitamine K et provoquer des saignements graves. La surveillance de l'apparition d'une coagulopathie est recommandée chez les patients présentant un risque hémorragique particulier. Une administration supplémentaire de vitamine K devrait être envisagée le cas échéant (carence en vitamine K, hypoprothrombinémie).
- L'utilisation concomitante avec des antibiotiques entraînant une coagulopathie dépendante de la vitamine K comme la céfazoline ou d'autres céphalosporines avec une chaîne latérale N-méthylthiotétrazole devrait être évitée, car elle pourrait entraîner des troubles graves de la coagulation.

Référence

1. *Rifadin (rifampine)* [monographie de produit]. Laval (Qc) sanofi-aventis Canada inc.; 2018.

AVIS D'AUTORISATION DE MISE EN MARCHÉ AVEC CONDITIONS

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est une forme d'autorisation de mise en marché assortie de conditions et accordée à un produit qui s'appuie sur des preuves d'efficacité cliniques **prometteuses** à la suite d'un examen de la présentation par Santé Canada. La communication d'un AC-C vise à fournir des détails sur le produit et la nature de l'autorisation accordée.

Les professionnels de la santé sont invités à [déclarer à Santé Canada](#) tout effet indésirable présumé être associé à des produits de santé commercialisés, y compris aux médicaments autorisés en vertu de la Politique sur les AC-C.

Le contenu de ces avis reflète les informations actuelles au moment de la publication. Les conditions associées à un AC-C demeureront jusqu'à ce qu'elles aient été remplies et autorisées par Santé Canada conformément à la politique d'AC-C. Pour les informations les plus récentes, veuillez consulter la [base de données des AC](#) de Santé Canada.

Folotyn (pralatrexate pour injection) : Autorisation avec conditions

Santé Canada a publié un avis de conformité en vertu de la politique d'Avis de conformité avec conditions concernant le produit appelé Folotyn (pralatrexate pour injection), solution destinée à l'administration intraveineuse 20 mg / fiole de 1 mL et 40 mg / fiole de 2 mL. Folotyn est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un lymphome T périphérique récidivant ou réfractaire. Les patients devraient être avisés de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché pour cette indication.

Pour obtenir les renseignements d'ordonnance complets et les renseignements destinés aux patients et aux soignants, veuillez consulter la monographie de produit canadienne de Folotyn. La monographie de produit est accessible sur la [base de données sur les produits pharmaceutiques](#) de Santé Canada, sur le [site Web de Servier Canada](#) ou auprès de Servier Canada Inc. au 1-888-902-9700. Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

LIENS UTILES

- [MedEffet^{MC} 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](#)
- [Tendances annuelles dans les déclarations de cas d'effets indésirables et des incidents liés aux matériels médicaux](#)

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en nous contactant à 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
