



Le 4 juin 2014

## Avis

Notre numéro de dossier : 14-105859-93

### *Liste des drogues sur ordonnance (LDO) : Lovastatine*

Le présent Avis d'intention de modifier a pour but d'informer qu'à la suite de consultations, Santé Canada révisera l'inscription de la lovastatine sur la Liste des drogues sur ordonnance (LDO). Seule la partie de la LDO portant sur les médicaments destinés à la consommation humaine sera revue; l'information sur les médicaments destinés à un usage vétérinaire demeurera inchangée. Santé Canada a procédé à un examen scientifique de la lovastatine en regard de critères établis et publiés pour le statut de médicament vendu sur ordonnance (voir [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/schf\\_annf\\_fact\\_pol-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/pol/schf_annf_fact_pol-fra.php)). Ces facteurs sont conformes aux critères définis à l'article C.01.040.3 du *Règlement sur les aliments et drogues*, définissant un médicament vendu sur ordonnance. La formulation, qui est identique à celle proposée dans l'avis de consultation publié dans la Gazette du Canada, Partie I, du 26 décembre 2009, est la suivante :

Drogue contenant l'un des suivants : Lovastatin  
*Lovastatine*

Y compris  
(sans en exclure d'autres)

Qualificatif except in oral dosage form that provides 1 milligram (mg) or less per daily dose  
*sauf sous forme posologique orale à une concentration de 1 milligramme (mg) ou moins par dose quotidienne.*

Date d'entrée en vigueur 6 mois à compter de la date du présent avis

### **Résumé des consultations :**

Les commentaires reçus provenaient de six organisations : deux associations de fabricants de produits de santé; une association de praticiens des soins de santé et trois entreprises liées à la fabrication et à la commercialisation de produits de santé. Un répondant a appuyé la modification

proposée du statut de la lovastatine à l'annexe F. Les cinq autres ont exprimé des préoccupations concernant le libellé de l'entrée modifiée concernant la lovastatine. Les problèmes et les préoccupations soulevés par les cinq répondants en question sont résumés ci-dessous, avec les commentaires de Santé Canada.

#### **Commentaire (1)**

La modification réglementaire proposée doit empêcher les fabricants d'ajouter de la lovastatine jusqu'à la limite de 1,0 mg dans les produits de santé naturels.

#### **Commentaire de Santé Canada (1)**

La révision de l'inscription de la lovastatine sur la liste des drogues sur ordonnance requerrait que toutes les formes posologiques orale respectent les limites de 1 mg ou moins par dose quotidienne. Cette limite serait applicable tant pour les produits contenant de la lovastatine d'origine naturelle que pour ceux contenant de la lovastatine d'origine synthétique.

#### **Commentaire (2)**

Dans le cadre d'un régime alimentaire asiatique normal, la consommation de levure de riz rouge dépasserait la quantité proposée de lovastatine de 1,0 mg. La proportion de 10 % devrait donc être appliquée à une dose thérapeutique minimale inférieure de 20 mg afin de permettre l'exemption au statut de médicament sur ordonnance pour les formes de posologie orale contenant 2,0 mg par dose ou par dose quotidienne.

#### **Commentaire de Santé Canada (2)**

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a analysé 33 échantillons de levure de riz rouge et de produits alimentaires contenant de la levure de riz rouge dans le but de comparer le taux de lovastatine dans les aliments traditionnels et dans les suppléments alimentaires. Elle a constaté que 30 des aliments contenant de la levure de riz rouge ne contenaient aucune lovastatine, que deux en contenaient environ 0,012 % et que l'autre en contenait environ 0,066 %, soit dans tous les cas des concentrations bien inférieures à celles des suppléments alimentaires. Santé Canada souscrit à la conclusion de la FDA selon laquelle les aliments traditionnels contenant de la levure de riz rouge ne contiennent pas des quantités importantes de lovastatine. Ces données expliquent en partie l'innocuité des aliments traditionnels. Santé Canada n'appuie pas l'augmentation de la dose pour les médicaments sur ordonnance à 2,0 mg par unité posologique ou par dose quotidienne.

### **Commentaire (3)**

Les remèdes traditionnels chinois ou japonais contenant de la levure de riz rouge pourraient ne pas être autorisés au Canada à moins d'être modifiés pour que la teneur en monacoline K<sup>1</sup> en soit réduite. Toutefois, si la teneur en monacoline K est réduite, les remèdes ne seront pas approuvés par la Direction des produits de santé naturels (DPSN), puisque la méthode de préparation ne correspondra pas à la pharmacopée (chinoise)<sup>2</sup>.

### **Commentaire de Santé Canada (3)**

La levure de riz rouge fermentée selon les méthodes traditionnelles et résultant en un produit fini contenant moins de 1,0 mg par unité posologique ou par dose quotidienne concorde avec la documentation de la Chine et du Japon concernant les usages médicaux traditionnels de la levure de riz rouge et pourrait être admissible à l'octroi d'un permis de vente de produits de santé naturels consistant en un remède traditionnel au Canada. Toutefois, il est important de noter que la pharmacopée chinoise contient non seulement des remèdes traditionnels, mais également des agents et des préparations pharmacologiques modernes. Ainsi, un produit contenant de la levure rouge préparé selon la méthode prévue par une pharmacopée étrangère donnant lieu à une teneur élevée en lovastatine, soit plus de 1,0 mg, fera l'objet des dispositions réglementaires visant les médicaments sur ordonnance au Canada.

### **Commentaire (4)**

L'hypercholestérolémie n'est pas une maladie figurant à l'annexe A, et les allégations de réduction du taux de cholestérol ne font pas l'objet de restrictions réglementaires. La surveillance obligatoire d'un médecin pour le traitement du taux de cholestérol élevé n'est pas justifiée dans ce cas-ci, puisque d'autres produits ont déjà été approuvés par la DPSN pour les mêmes fins.

### **Commentaire de Santé Canada (4)**

L'annexe A de la *Loi sur les aliments et drogues* est une liste de maladies, de désordres ou d'états physiques anormaux à l'égard desquels le paragraphe 3 de la loi interdit la publicité auprès du grand public et l'étiquetage d'un aliment, d'une drogue, d'un cosmétique ou d'un instrument en tant que traitement ou moyen de guérison (les allégations de prévention et de réduction des risques concernant ces affections sont autorisées pour les produits de santé

---

<sup>1</sup> La levure de riz rouge est le produit d'une levure du riz, et elle contient plusieurs composés qu'on appelle monacoline et qui sont des substances connues pour inhiber la synthèse du cholestérol. L'un de ces produits, la « monacoline K », est également connu sous le nom de mévinoline ou de lovastatine.

<sup>2</sup> La pharmacopée est un livre publié par les autorités officiellement reconnues qui établit la norme pour ce qui est de la description des médicaments, des produits chimiques et des préparations médicinales. Le Royaume-Uni, la Chine et les États-Unis ont une pharmacopée.

naturels, aux termes des articles 103,2 et 103,3 du *Règlement sur les produits de santé naturels*). L'annexe A n'est pas une liste exhaustive des maladies, des désordres ou affections pour lesquels les produits thérapeutiques peuvent exiger une ordonnance. Les facteurs d'inscription d'un médicament à l'annexe F renvoient non pas à des maladies, affections ou désordres précis, mais plutôt à divers facteurs de risque, comme la nécessité de la surveillance directe d'un praticien afin que celui-ci donne au patient des instructions personnalisées et effectue auprès de lui un suivi personnalisé, surtout dans le cas des patients vulnérables, ainsi que la présence d'effets secondaires connus aux doses thérapeutiques normales. Pour ces raisons, beaucoup de médicaments utilisés pour traiter l'hypercholestérolémie, dont la lovastatine à raison de 1,0 mg ou plus par unité posologique ou par jour, et toute dose d'atorvastatine, de cérivastatine, de fluvastatine, de pravastatine, de rosuvastatine ou de simvastatine demeurent disponibles sur ordonnance seulement. Par contre, certains produits dont l'utilisation est indiquée pour la prévention et la réduction des risques liés à un taux de cholestérol élevé et pour le maintien d'un taux de cholestérol sain ont été autorisés à titre de produit de santé naturel en vente libre.

#### **Commentaire (5)**

Un certain nombre de chercheurs ont constaté que les préparations contenant de la levure de riz rouge contenaient également d'autres composés actifs dont l'effet pourrait se combiner à celui de la monacoline K pour produire les effets de réduction du taux de cholestérol observés. Il est important de noter que la lovastatine, en tant que médicament thérapeutique, est un isolat, ce qui n'est pas le cas des extraits de levure de riz rouge. À notre avis (celui d'un groupe d'intervenants de l'industrie), la lovastatine (monacoline K) présente dans la levure de riz rouge devrait être exemptée de toute limite de dose, car cela limitera grandement l'accès des Canadiens à cet ingrédient traditionnel et appuyé par la recherche scientifique devant être utilisé à des doses thérapeutiques. L'intervenant ne soutient pas la proposition actuelle et demande que la restriction de dose soit supprimée, compte tenu des données accessibles sur l'innocuité et l'efficacité.

#### **Commentaire de Santé Canada (5)**

Santé Canada a examiné toutes les données accessibles concernant l'innocuité de la lovastatine et a conclu que les facteurs justifiant son inscription à l'annexe F à des doses de 1,0 mg ou plus par unité posologique ou par jour s'appliquent toujours. Il n'y a pas suffisamment de données pour appuyer l'opinion selon laquelle à toute dose supérieure à cette dose maximale, la pharmacologie et la toxicologie de la lovastatine en tant qu'élément d'un extrait de levure de riz rouge seraient suffisamment différentes de sa pharmacologie et de sa toxicologie en tant que substance pure et isolée pour que les facteurs de risque de l'annexe F ne s'appliquent pas. Compte tenu des recherches montrant la présence d'autres éléments actifs dans la levure de riz rouge, la modification permet l'autorisation de mise en marché aux termes du *Règlement sur les produits de santé naturels* pour les produits contenant de la levure de riz rouge et contenant naturellement de la lovastatine à l'état de trace seulement et pouvant être bénéfiques pour la santé vu la présence de ces autres éléments. Le *Règlement sur les produits de santé naturels* et le *Règlement sur les aliments et drogues* constituent également un cadre réglementaire pour la tenue d'essais

cliniques qui pourraient permettre de mieux comprendre le potentiel d'interaction additive entre les produits de santé contenant de la levure de riz rouge et la lovastatine pour la réduction du taux de cholestérol de façon sûre et efficace.

### **Commentaire (6)**

La levure de riz rouge contenant de la lovastatine ne pourra être utilisée que dans des produits contenant plusieurs ingrédients à des doses sous-thérapeutiques, ce qui sera un inconvénient pour les Canadiens qui souhaitent utiliser des produits de santé naturels pour faire diminuer leur taux de cholestérol. Les produits présentant une dose quotidienne de moins de 1,0 mg de lovastatine ne pourront être assortis d'allégations concernant la réduction du taux de cholestérol, puisque cette posologie est sous-thérapeutique.

### **Commentaire de Santé Canada (6)**

Il est bien établi que certains produits de santé (par exemple, faits à partir d'un extrait de levure de riz rouge) contiennent une dose biodisponible de lovastatine significative sur le plan pharmacologique. Tout produit de santé contenant une quantité de lovastatine de plus de 1,0 mg par jour demeurera visé par les exigences relatives à l'ordonnance du *Règlement sur les aliments et drogues*, puisque, vu les problèmes liés à l'innocuité référés ci-dessus, et conformément à la réglementation d'autres pays, la surveillance et le suivi des professionnels de soins de santé en ce qui concerne l'utilisation de la lovastatine sont particulièrement importants dans le cas des patients vulnérables qui pourraient également présenter un risque d'interaction entre les médicaments, les produits de santé naturels (PSN), et les aliments. La modification permet la mise en marché de produits de santé contenant de la levure de riz rouge et des traces seulement de lovastatine, mais également d'autres éléments constitutifs naturels et bénéfiques, seuls ou en tant qu'éléments d'un produit de santé naturel contenant plusieurs ingrédients, afin de permettre aux Canadiens de disposer d'autres choix pour demeurer en bonne santé et de réduire les risques liés à un taux de cholestérol élevé et aux problèmes de santé connexes. Santé Canada a déterminé que ces objectifs sont adéquats pour des produits de santé en vente libre.

### **Résultat de la consultation :**

À la lumière des résultats de cette consultation, Santé Canada a l'intention de réviser l'inscription de la lovastatine sous forme posologique orale à une concentration de 1 mg ou moins par dose quotidienne. La dite révision prendra effet six mois après la date du présent avis, au moyen d'un avis de modification publié sur le site Web de Santé Canada.

Si vous avez des questions concernant cette mise à jour de la Liste des drogues sur ordonnance, veuillez communiquer avec :

Comité du statut des médicaments sur ordonnance

Santé Canada  
Holland Cross, tour B, 2<sup>e</sup> étage  
1600, rue Scott  
Indice de l'adresse : 3102C3  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Courriel : [drug\\_prescription\\_status-statut\\_d'ordonnance\\_des\\_drogues@hc-sc.gc.ca](mailto:drug_prescription_status-statut_d'ordonnance_des_drogues@hc-sc.gc.ca)  
Téléphone : 613-957-1058  
Télécopieur : 613-941-5035