



InfoVigilance

sur les produits de santé

avril 2015

PRODUITS DE SANTÉ MENTIONNÉS DANS CE NUMÉRO

Produits pharmaceutiques et biologiques

Cisplatin injectable
Gemcitabine pour injection, USP
Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (FNT)
Jamp-méthotrexate (USP 50 mg/2mL)
Médicaments pour le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)
Méthotrexate injectable (USP 50 mg/2 mL)
Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP
Solution injectable de dextrose à 5 %, USP
Topotécan HCl pour injection

Produit de santé naturel

Hydraste du Canada

Autres

Altimate Fat Burner Maximum Burn
Miracle Mineral Solution
Produit de santé non autorisé
Produits de santé de l'étranger

CONTENU

Récapitulatif mensuel	2
Nouveaux renseignements	
Article de synthèse : Hydraste du Canada et inhibition du cytochrome P450	4

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

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 mars 2015 par Santé Canada.

Altitmate Fat Burner Maximum Burn

Mise à jour

À la suite de l'avis de Santé Canada concernant « Altitmate Fat Burner Maximum Burn » vendu dans le commerce Nature's Source à Vaughan (Ontario), le Ministère a reçu une plainte concernant la vente de ce produit également dans le commerce Nature's Source, à Oakville (Ontario).

« Altitmate Fat Burner Maximum Burn » est un produit de santé non autorisé dont l'étiquette mentionne la présence de déhydroépiandrostérone, de yohimbe, de caféine et d'éphédrine.

Cisplatin injectable, Gemcitabine pour injection, USP, et Topotécan HCl pour injection

Communication des risques des produits de santé

Mylan Pharmaceuticals ULC, en consultation avec Santé Canada, a initié le rappel volontaire d'un lot de cisplatin pour injection, 1 mg/mL, 2 lots de gemcitabine pour injection, USP (1 g et 2 g par fiole, respectivement) et 2 lots de chlorhydrate de topotécan pour injection, 4 mg par fiole, en raison de présence possible de particules d'une matière étrangère. L'injection par inadvertance de particules d'une matière étrangère pourrait mettre à risque la santé du patient.

Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (FNT)

Résumé de l'examen de l'innocuité

Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel de glioblastome chez les patients utilisant des inhibiteurs du FNT. Les données probantes qui étaient disponibles au moment de cet examen n'ont pas permis de déterminer que l'exposition à des inhibiteurs du FNT est associée à un risque accru de glioblastome. Santé Canada continuera de surveiller de façon continue les données sur les effets indésirables associés aux inhibiteurs du FNT, comme il le fait à l'égard de tous les autres produits de santé vendus au Canada, afin d'évaluer les dangers possibles.

Jamp-méthotrexate (USP 50 mg/2mL)

Avis
Communication des risques des produits de santé

Jamp Pharma Corporation, en consultation avec Santé Canada, a volontairement rappelé un lot de Jamp-méthotrexate injectable USP à 50 mg/2 mL (lot 7801372), en raison de présence possible de particules d'une matière étrangère. Les risques associés à l'injection sous-cutanée de matières particulières étrangères incluent une réaction locale au site d'injection, de l'enflure, une possible réaction allergique ou une infection.

Les médicaments pour le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Mise à jour

Résumé de l'examen de l'innocuité (amphétamines et suicidalité)

Résumé de l'examen de l'innocuité (méthylphénidate et suicidalité)

Ces examens de l'innocuité ont évalué le risque potentiel de suicidalité associé aux produits à base d'amphétamines et de méthylphénidate. Des cas de suicidalité ont été déclarés suite à l'utilisation de ces deux types de produits pour le traitement du TDAH. Toutefois, les éléments de preuve démontrant que ces médicaments ont causé la suicidalité sont limités. Des mises en garde plus strictes et plus claires sur le risque de pensées et de comportements suicidaires seront incluses dans les renseignements à l'usage des prescripteurs pour ces médicaments. Santé Canada a aussi communiqué ce risque aux Canadiens.

Méthotrexate injectable (USP 50 mg/2 mL)

Avis

Communication des risques des produits de santé

Mylan Pharmaceuticals ULC, en consultation avec Santé Canada, a volontairement rappelé un lot de méthotrexate injectable USP à 50 mg/2 mL (lot 7801370), en raison de présence possible de particules d'une matière étrangère. Les risques associés à l'injection sous-cutanée de matières particulières étrangères incluent une réaction locale au site d'injection, de l'enflure, une possible réaction allergique ou une infection.

Miracle Mineral Solution

Mise à jour

Santé Canada a rappelé aux Canadiens que la consommation d'un produit vendu sous le nom de « Miracle Mineral Solution » (MMS) comporte de graves risques pour la santé, après avoir saisi un tel produit chez un vendeur de Burin (Terre-Neuve) le 25 mars 2015.

Produits de santé de l'étranger

Alerte concernant des produits de l'étranger

Les organismes de réglementation d'autres pays ont découvert que ces produits contiennent des ingrédients pharmaceutiques non déclarés sur l'étiquette ou des niveaux inacceptables de contamination microbienne. La vente de ces produits n'est pas autorisée au Canada, et ils ne sont pas offerts sur le marché canadien. Toutefois, il se peut que des Canadiens en aient acheté lors d'un voyage à l'étranger ou par Internet.

Produit de santé non autorisé

Avis

Santé Canada a saisi un produit de santé administré par injection dans le commerce Art Nails Itée, à Vancouver (Colombie-Britannique). Il semble s'agir d'un produit non autorisé, car il n'a aucune étiquette. Tous les produits administrés par injection au Canada doivent être homologués par Santé Canada et accompagnés d'un étiquetage adéquat.

Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP et solution injectable de dextrose à 5 %, USP

Communication des risques des produits de santé

Baxter a rappelé un lot de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, 50 mL et un lot de solution injectable de dextrose à 5 %, USP, 50 mL, en raison de la possibilité de fuites dans le sac de solution parentérale. Une fuite dans le sac de solution parentérale peut retarder ou interrompre le traitement, ainsi qu'entraîner une contamination microbienne et la présence d'air dans le système. Si la solution est utilisée dans un mélange pour perfusion intraveineuse, il est possible que la solution médicamenteuse administrée soit plus concentrée que souhaitée.

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

Hydraste du Canada et inhibition du cytochrome P450

L'hydraste du Canada (*Hydrastis canadensis*) est un ingrédient d'origine végétale utilisé pour atténuer ou soulager une variété de troubles digestifs¹. Bien que les interactions médiées par le cytochrome P450 (CYP) soient bien documentées pour certaines substances, dont des ingrédients d'origine végétale et des aliments (p. ex., le millepertuis commun et le jus de pamplemousse), le potentiel d'inhibition des enzymes CYP par l'hydraste et d'interaction avec des médicaments n'est peut-être pas aussi bien connu.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées afin d'examiner les effets de l'hydraste sur le système métabolique du CYP. Des études *in vitro* ont montré que l'hydraste a des effets inhibiteurs sur les enzymes du CYP, notamment le CYP3A4 et CYP2D6^{2,3}. Une série d'études cliniques à petite échelle a corroboré ces résultats⁴⁻⁶. Gurley et coll. ont d'abord observé que l'hydraste inhibait fortement le CYP3A4/5 et le CYP2D6 chez des volontaires humains en santé⁴. Dans une investigation subséquente, l'utilisation de l'hydraste avait produit d'importants changements dans les paramètres pharmacocinétiques du midazolam, un substrat du CYP3A4 cliniquement reconnu⁵.

En revanche, une étude clinique a observé que l'hydraste n'affectait pas significativement la pharmacocinétique de l'indinavir, un autre substrat du CYP3A4⁷. Il a été postulé que l'hydraste pourrait modifier la biodisponibilité orale de médicaments qui font l'objet d'un haut degré de métabolisme de premier passage par le CYP3A4 dans la paroi intestinale, mais il est peu probable qu'il affecte les médicaments métabolisés principalement dans le foie. Par conséquent, l'indinavir, qui a une biodisponibilité orale élevée et est principalement métabolisé dans le foie, ne serait vraisemblablement pas affecté par l'hydraste.

La signification clinique du potentiel d'inhibition de l'hydraste est aussi tributaire d'une variété de facteurs, y compris les différences liées à l'âge et au sexe dans l'expression du CYP, les polymorphismes génétiques du CYP, la présence de maladie et l'utilisation de produits de santé concomitants qui peuvent inhiber ou induire l'activité du CYP⁸. Des études additionnelles qui traitent de la variabilité dans l'expression du CYP entre les individus et qui comprennent des échantillons plus importants et des dosages constants d'hydraste sont nécessaires pour mieux caractériser ce risque potentiel pour la santé.

Points clés

- L'hydraste du Canada (*Hydrastis canadensis*) est un ingrédient d'origine végétale utilisé pour atténuer ou soulager une variété de troubles digestifs.
- Des études *in vitro* et *in vivo* suggèrent que l'hydraste a un effet inhibiteur sur certains isoformes du cytochrome P450 (CYP), dont CYP3A4 et CYP2D6.
- On rappelle aux professionnels de la santé de demander aux patients s'ils utilisent des produits de santé naturels lorsqu'ils prescrivent et distribuent des médicaments, en particulier ceux qui sont connus pour être métabolisés par le CYP.

Identification des produits de santé naturels dans les déclarations d'effets indésirables

Il est important d'inclure le plus grand nombre possible d'identificateurs de produit de santé dans le formulaire de déclaration d'effets indésirables, surtout si vous déclarez des effets indésirables soupçonnés d'être associés à des produits de santé naturels. Cette information aide Santé Canada à réaliser des évaluations rigoureuses et approfondies des effets indésirables.

Voici des exemples d'identificateurs de produits de santé naturels :

- le nom exact du médicament de marque (y compris le préfixe ou le suffixe modificateur)
- le numéro de produit naturel (NPN) ou le numéro de remède homéopathique (DIN-HM)
- la liste des ingrédients (ou une copie ou une image de l'étiquette ou du contenant) et de leur quantité par portion
- le numéro de lot
- la date d'expiration
- le nom de l'entreprise
- le lieu d'achat du produit (p. ex., Internet, pharmacie, au Canada ou dans d'autres pays, etc.)

D'autres organismes de réglementation ont identifié l'hydraste comme étant un inhibiteur potentiel du CYP^{8,9}. Au 30 novembre 2014, aucune déclaration canadienne ou internationale d'effets indésirables n'a été évaluée par Santé Canada comme étant associée à des interactions entre les produits de santé contenant de l'hydraste et d'autres produits de santé.

Il est important que les professionnels de la santé et les consommateurs soient conscients que les produits d'origine végétale peuvent affecter le métabolisme des médicaments selon divers mécanismes, notamment par induction ou inhibition enzymatique. L'hydraste n'est qu'un exemple d'ingrédient d'origine végétale ayant le potentiel d'être impliqué dans une interaction plante-médicament. Un autre exemple d'une interaction potentielle plante-médicament récemment communiqué par Santé Canada portait sur l'interaction soupçonnée entre le *Ginkgo biloba* et l'éfavirenz, un médicament utilisé pour traiter le VIH¹⁰.

On rappelle aux professionnels de la santé de demander aux patients s'ils utilisent des produits de santé naturels (PSN) lorsqu'ils prescrivent et distribuent des médicaments, en particulier ceux qui sont connus pour être métabolisés par le CYP. Santé Canada encourage la déclaration au Programme Canada Vigilance de tous les cas soupçonnés d'interaction, y compris ceux qui se produisent avec l'utilisation des PSN, des médicaments et des produits alimentaires.

Références

1. *Hydraste – Orale* [monographie]. Ottawa (Ont.): Santé Canada; 2010.
2. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, et al. An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000;7(4):273-82.
3. Chatterjee P, Franklin MR. Human cytochrome P450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxypyphenyl components. *Drug Metab Dispos* 2003;31(11):1391-7.
4. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(5):415-26.
5. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al. Supplementation with goldenseal (*Hydrastis canadensis*), but not kava kava (*Piper methysticum*), inhibits human CYP3A activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):61-9.
6. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(7):755-63.
7. Sandhu RS, Prescilla RP, Simonelli TM, et al. Influence of goldenseal root on the pharmacokinetics of indinavir. *J Clin Pharmacol* 2003;43(11):1283-8.
8. Medsafe. *Drug Metabolism – The Importance of Cytochrome P450 3A4*. Prescriber Update 2014;35(1):4-6.
9. U.S. Food and Drug Administration. *Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers*. Mise à jour octobre 2014. (consulté le 11 mars 2015).
10. Santé Canada. *Présentation de cas : Interaction soupçonnée entre le ginkgo biloba et l'éfavirenz*. *Bull Can EI* 2014;24(3):4.

LIENS UTILES

- MedEffet^{MC} Canada
- Base de données sur les rappels et les avis de sécurité
- Résumés des examens d'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