



# InfoVigilance

## sur les produits de santé

août 2015

### CONTENU

Récapitulatif mensuel	2
Nouveaux renseignements	
Article de synthèse : Rivaroxaban et atteinte hépatique	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](http://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<sup>MC</sup> à [www.sante.gc.ca/medeffet](http://www.sante.gc.ca/medeffet)

## PRODUITS DE SANTÉ MENTIONNÉS DANS CE NUMÉRO

### Produits pharmaceutiques et biologiques

Acétaminophène  
Bicarbonate de sodium sous forme de concentré liquide Naturalyte  
Clopidogrel  
Contraceptifs hormonaux combinés  
Feraheme (ferumoxytol)  
Gluconorm (repaglinide)  
Vancomycine chlorhydrate pour injection (USP, 1g/fiole)  
Xarelto (rivaroxaban)

### Produits de santé naturels

Nosodes et des produits homéopathiques pour enfants contre la toux, le rhume et la grippe

### Autres

Gouttes pour les yeux non autorisées  
Produit de santé naturel non autorisé - Remogen  
Produits de santé de l'étranger

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 juillet 2015 par Santé Canada.

## Acétaminophène

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

Cet examen de l'innocuité a évalué le risque de lésions hépatiques associées à l'acétaminophène au Canada. Santé Canada a conclu que même si l'acétaminophène demeure un médicament sécuritaire et efficace, il y a toutefois des risques d'atteinte hépatique lorsqu'il n'est pas utilisé selon les directives. Quelques options qui pourraient diminuer le risque de lésions hépatiques, plus particulièrement dans le contexte d'une surdose involontaire, ont été proposées pour considération. Santé Canada a travaillé en collaboration avec des intervenants pour développer une stratégie éducative afin de promouvoir l'utilisation sécuritaire de l'acétaminophène. Santé Canada continue d'évaluer l'applicabilité et l'efficacité prévue de d'autres mesures de réduction des risques. Santé Canada a aussi communiqué sur l'utilisation sécuritaire de l'acétaminophène aux Canadiens.

## Bicarbonate de sodium sous forme de concentré liquide Naturalyte

Communication des risques des produits de santé

Certains lots ciblés de bicarbonate de sodium sous forme de concentré liquide Naturalyte, en bidons de 6,4L, peuvent contenir un niveau de bactérie supérieur à la limite permise. Ces lots font maintenant l'objet d'un rappel de la part de Fresenius Medical Care.

## Contraceptifs hormonaux combinés

Résumé de l'examen de l'innocuité

Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel d'une efficacité réduite des contraceptifs hormonaux combinés chez les femmes obèses. Santé Canada n'a trouvé aucune preuve concluante indiquant un risque de grossesse plus élevé chez les femmes obèses comparativement aux femmes non obèses utilisant des contraceptifs hormonaux combinés. Santé Canada continuera la surveillance de ce problème d'innocuité.

## Feraheme (ferumoxytol)

Résumé de l'examen de l'innocuité

Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel de réaction d'hypersensibilité associée à l'utilisation du Feraheme (ferumoxytol). Bien que les renseignements à l'usage des prescripteurs canadiens sur le Feraheme contiennent des avertissements par rapport au risque de réaction d'hypersensibilité grave, Santé Canada a conclu qu'une mise à jour des renseignements à l'usage des prescripteurs canadiens était nécessaire considérant la totalité de l'évidence disponible. Santé Canada a aussi communiqué cette information aux Canadiens.

<p><b>Gluconorm (repaglinide)</b></p> <p>Communication des risques des produits de santé</p>	<p>L'administration concomitante de repaglinide et de clopidogrel (un inhibiteur du CYP2C8) pourrait mener à une diminution significative des valeurs glycémiques en raison de l'interaction de ces deux médicaments. L'utilisation concomitante du repaglinide et du clopidogrel est maintenant contre-indiquée.</p>
<p><b>Gouttes pour les yeux non autorisées</b></p> <p>Avis</p>	<p>Santé Canada avise les Canadiens que cinq marques de gouttes pour les yeux non autorisées, dont l'étiquette mentionne la présence d'un médicament d'ordonnance (méthylsulfate de néostigmine), ont été saisies chez deux détaillants, Cube Inc. et Magic Queen Cosmetics, à Richmond en Colombie-Britannique. Ces produits peuvent poser un risque grave pour la santé des Canadiens.</p>
<p><b>Nosodes et des produits homéopathiques pour enfants contre la toux, le rhume et la grippe</b></p> <p>Mise à jour</p>	<p>Santé Canada a informé les consommateurs de la modification de l'étiquetage de certains produits homéopathiques assujettis au Règlement sur les produits de santé naturels (RPSN). Plus particulièrement afin d'améliorer l'utilisation sécuritaire de ces produits, Santé Canada demande qu'un énoncé soit ajouté aux produits de type nosode précisant qu'il ne s'agit pas de vaccins ni de solutions alternatives aux vaccins.</p>
<p><b>Produit de santé naturel non autorisé - Remogen</b></p> <p>Mise à jour</p>	<p>Santé Canada avise les Canadiens d'une déclaration d'effet indésirable grave survenu au pays, soit un rythme cardiaque anormal associé à l'ingestion de « Remogen » (contenant de l'ibogaïne), un produit de santé naturel non autorisé au Canada qui peut poser des risques graves pour la santé.</p>
<p><b>Produits de santé de l'étranger</b></p> <p>Alerte concernant des produits de l'étranger</p>	<p>Les organismes de réglementation d'autres pays ont découvert que ces produits de santé de l'étranger contiennent des ingrédients pharmaceutiques non déclarés sur l'étiquette. 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.</p>
<p><b>Vancomycine chlorhydrate pour injection (USP, 1g/fiole)</b></p> <p>Communication des risques des produits de santé</p>	<p>Une erreur typographique a été relevée dans un lot (lot no BK112A14) de Vancomycine chlorhydrate pour injection USP de SteriMax 1g/fiole. Cette erreur apparaît seulement dans le texte français des directives sur la reconstitution figurant sur la boîte secondaire (extérieure) du produit. Les renseignements à l'usage des prescripteurs sur l'étiquette de la fiole ainsi que l'avis qui accompagne le produit indiquent correctement l'information sur le dosage.</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

### Rivaroxaban et atteinte hépatique

#### Points clés

- Des cas d'atteinte hépatique associée à l'utilisation du rivaroxaban ont été identifiés dans la littérature.
- Des cas d'effets indésirables hépatiques impliquant le rivaroxaban ont été signalés à Santé Canada; cependant, la plupart des déclarations n'étaient pas suffisamment détaillées pour exclure les autres causes possibles d'atteinte hépatique.
- Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada toute atteinte hépatique soupçonnée d'être associée au rivaroxaban et à fournir des renseignements détaillés dans leurs descriptions des cas.

Le rivaroxaban (Xarelto) est un anticoagulant oral. Il agit en inhibant directement le facteur Xa, lequel joue un rôle central dans la cascade de la coagulation sanguine<sup>1</sup>. Comme tout autre anticoagulant oral direct, le rivaroxaban a un délai d'action relativement rapide, une courte demi-vie et il est administré selon une posologie quotidienne fixe ne nécessitant aucune surveillance systématique de la coagulation<sup>1,2</sup>. Ce médicament est commercialisé au Canada depuis septembre 2008, et il est indiqué pour la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses ainsi que pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez certains patients présentant une fibrillation auriculaire<sup>1</sup>. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique.

L'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (AHOM) est un effet indésirable relativement rare des médicaments<sup>3</sup>. Elle comprend toutes les atteintes du foie causées par un médicament, qui peuvent aller d'une élévation asymptomatique des tests hépatiques à une insuffisance hépatique aigüe<sup>4</sup>. En raison du large spectre de tableaux cliniques et de facteurs causaux potentiels et de l'absence d'un test diagnostique objectif, le diagnostic d'une AHOM repose généralement sur l'exclusion systématique des autres causes possibles<sup>5</sup>. Les AHOM sont souvent classées comme intrinsèques (prévisibles) ou idiosyncrasiques (imprévisibles)<sup>4,5</sup>. Les AHOM intrinsèques (p. ex., toxicité de l'acétaminophène), qui constituent la forme d'AHOM la plus courante, sont caractérisées par une courte période de latence et la présence d'une corrélation avec la dose. Les AHOM idiosyncrasiques sont moins communes, ont une relation moins constante avec la dose et présentent une période de latence plus longue (elles se manifestent généralement dans les 6 mois suivant la prise d'un nouveau médicament). Les AHOM peuvent aussi être classées selon leur profil anatomo pathologique (cholestatique, hépatocellulaire ou mixte). Le profil peut être établi à l'aide des paramètres biochimiques du foie, principalement le ratio de l'alanine aminotransférase (ALT) et de la phosphatase alcaline (ALP) par rapport à leurs limites supérieures normales respectives. Le profil de l'atteinte peut servir à guider la démarche diagnostique<sup>5</sup>.

Dans son examen du rivaroxaban et de l'atteinte hépatique, Santé

Canada a identifié 16 cas publiés d'atteinte hépatique soupçonnée d'être associée à l'utilisation du rivaroxaban<sup>6,7</sup>. Les patients, âgés entre 41 et 91 ans, ont reçu des doses quotidiennes de rivaroxaban allant de 10 à 20 mg. Dans la plupart des cas, ce médicament avait été prescrit à la suite d'une chirurgie du genou ou de la jambe. La période de latence entre l'exposition et les premiers signes ou symptômes d'atteinte hépatique variait entre 3 jours et 2 mois. De plus, l'élévation variable des transaminases suggère que les atteintes hépatiques avaient de différents profils (cholestatique, hépatocellulaire et mixte). Compte tenu de la diversité des posologies, des périodes de latence et des profils anatomo-pathologiques, il est possible que ces cas soient idiosyncrasiques. Les patients se sont tous rétablis sauf un.

À l'opposé, un examen systématique et une méta-analyse des essais contrôlés randomisés de phase III portant sur le risque d'AHOM parmi les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), dont fait partie le rivaroxaban, ont établi que cette classe de médicaments ne présentait pas un risque accru d'AHOM comparativement aux groupes contrôle<sup>8</sup>.

Une variété de facteurs de risque d'AHOM liés aux patients et aux médicaments sont mentionnés dans la littérature. Les données probantes à l'appui du rôle des facteurs de risque liés au patient (p. ex., sexe, âge et comorbidités) sont limitées<sup>4,5,9</sup>. Dans le cas de médicaments spécifiques, une prédisposition génétique pourrait jouer un rôle. Du progrès a été réalisé dans l'identification de facteurs de risque liés aux médicaments. Ces derniers comprennent la posologie du médicament, la lipophilie du médicament et l'importance du métabolisme hépatique<sup>4,9</sup>. La littérature scientifique actuelle indique que le rivaroxaban est modérément lipophile et qu'environ les deux tiers de la dose administrée est métabolisée dans le foie par les enzymes du cytochrome P450 et par des mécanismes indépendants du cytochrome<sup>1,10</sup>.

Au 30 septembre 2014, Santé Canada a reçu 61 déclarations\* d'effets indésirables hépatiques impliquant le rivaroxaban. Cependant, la majorité des déclarations manquaient des informations importantes, notamment la posologie, la durée de l'exposition, les paramètres biochimiques du foie, les comorbidités et les médicaments concomitants. En particulier, le manque de détails dans la plupart des déclarations empêchait d'exclure les autres causes possibles d'atteinte hépatique (p. ex., hépatite virale ou auto-immune, ischémie hépatique, etc.<sup>5</sup>). Dans plusieurs cas (y compris des cas décrits dans la littérature<sup>6</sup>), la prise récente ou concomitante d'acétaminophène pourrait avoir contribué à l'atteinte hépatique. Conséquemment, il n'était pas possible d'établir une relation causale entre le rivaroxaban et l'atteinte hépatique dans la plupart des cas canadiens.

Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada tout cas suspect. Les renseignements suivants sont importants à inclure dans les déclarations d'effets indésirables hépatiques :

- posologie du médicament;

- durée du traitement;
- comorbidités pertinentes du patient (y compris toute atteinte hépatique sous-jacente);
- médicaments concomitants et leur posologie;
- paramètres biochimiques du foie;
- exclusion des autres causes possibles de l'atteinte hépatique (p. ex., hépatite virale ou auto-immune, ischémie hépatique, etc.);
- réponse à l'arrêt du médicament;
- issue pour le patient.

La transmission de ces renseignements facilitera l'évaluation de la relation causale entre le rivaroxaban et les atteintes hépatiques. Santé Canada continue de surveiller le risque potentiel d'atteinte hépatique associée à l'utilisation du rivaroxaban.

#### Références

1. *Xarelto (rivaroxaban)* [monographie de produit]. Mississauga (Ont.) : Bayer Inc.; 2015.
2. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:12-9.
3. Björnsson ES. Incidence and outcomes of DILI in western patients. *Clin Liver Dis* 2014;4(1):9-11.
4. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1):95-106.
5. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):950-66.
6. Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, et al. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol* 2014;61(2):293-300.
7. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, et al. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014;174(10):1683-6.
8. Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100(7):550-6.
9. Lammert C, Björnsson E, Niklasson A, et al. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2010;51(2):615-20.
10. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(1):1-16.

---

\* Le nombre total de déclarations peut différer du nombre total de cas individuels, car un même cas peut être signalé par plus d'une source.

## LIENS UTILES

- [MedEffet<sup>MC</sup> 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](mailto: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

---

---