



# InfoVigilance

## sur les produits de santé

novembre 2015



## PRODUITS DE SANTÉ MENTIONNÉS DANS CE NUMÉRO

### CONTENU

<b>Récapitulatif mensuel</b>	2
<b>Nouveaux renseignements</b>	
• <i>Étude de cas</i> : Cas étranger de dépression respiratoire chez un enfant avec un métabolisme ultrarapide du CYP2D6 après l'utilisation de tramadol	3
• <i>Alerte – confusion entre produits</i> : Confusion entre des noms de produits de santé : Bio-K Plus et Bio K 20 Potassium	5
• <i>Examen de l'innocuité des vaccins</i> : Rapport pour la période du 1 <sup>er</sup> janvier au 31 mars 2015	6
• <i>Mises à jour de monographies de produit et directives d'utilisation des instruments médicaux</i> : Systèmes/Dispositifs intra-utérins hormonaux et non hormonaux	7

### 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 pharmaceutiques et biologiques

Allerject (épinéphrine)  
Bexsero (vaccin à constituants multiples contre le méningocoque B [recombinant, adsorbé])  
Bravelle (75 UI urofollitropin pour injection, purifiée)  
Forxiga (dapagliflozin)  
Inhibiteurs du SGLT2  
Invokana (canagliflozin)  
Jaydess (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel)  
Mirena (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel)  
Produits contenant du tramadol  
Sulfate de vincristine injectable USP à 1 mg/mL  
Tridural (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée)  
Vaccins (influenza)  
Zostavax (vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck])

### Matériels médicaux

Flexi-T(+) 300 et 380  
Liberté TT 380  
Liberté UT 380  
Mona Lisa 5 (NT Cu380)  
Mona Lisa 10 (CuT 380A QL)  
Mona Lisa N (ST Cu300)  
Nova-T (Cu 200 Ag)

### Produits de santé naturels

Bio K 20 potassium  
Bio-K Plus  
Produits de santé naturels contenant du strontium

### Autres

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 octobre 2015 par Santé Canada.

<b>Allerject (épinéphrine)</b>  Avis	Tous les lots d'Allerject (auto-injecteurs d'épinéphrine 0,15 mg/0,15 mL et 0,3 mg/0,3 mL) ont été rappelés par Sanofi-aventis Canada Inc. en raison de problèmes potentiels pouvant empêcher le dispositif de fournir la quantité nécessaire d'épinéphrine.
<b>Bravelle (75 UI urofollitropin pour injection, purifiée)</b>  Communication des risques des produits de santé	Quatre lots de Bravelle (75 UI urofollitropin pour injection, purifiée) ont été rappelés par Ferring Inc. Canada en raison d'une diminution de la puissance de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pouvant mener à une efficacité thérapeutique réduite.
<b>Inhibiteurs du SGLT2 (Invokana et Forxiga)</b>  Résumé de l'examen de l'innocuité	Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel de lésions rénales aiguës associées à l'utilisation d'Invokana (canagliflozin) et Forxiga (dapagliflozin). Santé Canada a conclu qu'il y a un lien potentiel entre les événements de lésions rénales aiguës et l'utilisation de l'Invokana et le Forxiga. Santé Canada collabore avec les fabricants afin de mettre à jour les renseignements à l'usage des prescripteurs canadiens pour refléter cette information. Santé Canada continuera la surveillance de la situation.
<b>Produits de santé de l'étranger</b>  Alerte concernant des produits de l'étranger	Les organismes de réglementation d'autres pays ont découvert que ces produits de santé de l'étranger contiennent des ingrédients pharmaceutiques non déclarés. 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 achetés lors d'un voyage à l'étranger ou par Internet.
<b>Strontium</b>  Mise à jour Résumé de l'examen de l'innocuité	Cet examen de l'innocuité a évalué le risque potentiel d'effets secondaires cardiovasculaires associés à l'utilisation du strontium. Santé Canada n'a constaté aucune donnée liant le strontium aux risques cardiovasculaires à des doses inférieures à 680 mg de strontium par jour. Alors que des incertitudes demeurent, Santé Canada prend une approche préventive en recommandant une mise à jour des étiquettes des produits contenant du strontium et en informant les consommateurs de ne pas utiliser ces produits s'ils ont des problèmes cardiovasculaires préexistant.
<b>Sulfate de vincristine injectable USP à 1 mg/mL</b>  Communication des risques des produits de santé	Les étiquettes intérieure et extérieure ainsi que la notice d'accompagnement de certains lots de Sulfate de vincristine injectable USP à 1 mg/mL contiennent des renseignements sur l'innocuité qui sont incorrects ou qui ne sont pas à jour. Les professionnels de santé sont priés de consulter la monographie de produit canadienne approuvée pour le Sulfate de vincristine USP à 1 mg/mL qui contient l'information la plus récente.
<b>Tridural (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée)</b>  Communication des risques des produits de santé	L'impression sur les comprimés ("LP 100", "LP 200" et "LP 300") aidant à différencier les 3 teneurs des comprimés de Tridural (comprimés de chlorhydrate de tramadol à libération prolongée) a été retirée sur certains lots. L'absence d'impression sur les comprimés pourrait confondre le patient et augmenter le risque d'erreur de médication.

# 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.

## ÉTUDE DE CAS

Les cas canadiens et internationaux récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les études de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables soupçonnés semblables.

### Points clés

- Un cas de dépression respiratoire grave chez un enfant avec un métabolisme ultrarapide du CYP2D6 qui a été traité avec du tramadol pour le soulagement de la douleur a été publié dans la littérature.
- Au Canada, les produits contenant du tramadol sont indiqués pour la gestion de la douleur chez les adultes. Ils ne sont pas recommandés chez les patients ayant moins de 18 ans.
- Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada tout effet indésirable soupçonné d'être associé au tramadol.

### Cas étranger de dépression respiratoire chez un enfant avec un métabolisme ultrarapide du CYP2D6 après l'utilisation de tramadol

Une étude de cas récemment publiée décrit le cas d'un enfant de cinq ans vivant en France qui a subi une adénotonsillectomie ambulatoire sous anesthésie générale pour un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS)<sup>1</sup>. Le patient a obtenu son congé de l'hôpital après un séjour postopératoire sans complications de six heures. Huit heures après le congé (à 23 h), l'enfant s'est plaint d'une douleur progressive et il a reçu une dose unique de 20 mg de tramadol sous forme de solution orale. Le lendemain matin, les parents ont retrouvé l'enfant léthargique et ils l'ont amené à l'hôpital. À son arrivée, l'enfant était dans un état comateux avec une constriction des pupilles, un effort respiratoire minimal, des épisodes fréquents d'apnée et une saturation en oxygène de 48 % à l'air ambiant. L'état du patient s'est grandement amélioré suite à une ventilation non invasive et l'administration de naloxone. Des mesures des concentrations urinaires du tramadol et de son métabolite actif, l'O-desméthyltramadol, ont révélé des valeurs élevées pour le métabolite (comparativement au composé d'origine). Les résultats du génotypage du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) correspondaient à un métabolisme ultrarapide du CYP2D6. Il est aussi mentionné dans l'évaluation du cas que la présence du SAOS aurait pu contribuer à la sévérité accrue de la dépression respiratoire.

Le tramadol est un analgésique opioïde utilisé pour la gestion de la douleur d'intensité moyenne à modérément forte chez les adultes<sup>2-7</sup>. Au Canada, le tramadol est vendu comme un agent unique sous les noms de marque Durela, Ralivia, Tridural, Ultram et Zytram XL. Il est aussi offert en combinaison avec l'acétaminophène sous le nom de marque Tramacet. Des formes génériques d'Ultram et de Tramacet sont disponibles. Le tramadol n'est pas commercialisé sous forme de solution orale et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans au Canada.

Une fois ingéré, le tramadol est converti en son métabolite actif O-desméthyltramadol par l'enzyme hépatique CYP2D6. Certains individus, identifiés comme métaboliseurs ultrarapides, présentent des variations génétiques du CYP2D6 qui entraînent une activité enzymatique accrue et, de ce fait, une conversion plus rapide du tramadol en O-desméthyltramadol.

### Le saviez vous?

La codéine est convertie en morphine dans le corps par l'enzyme CYP2D6. Les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 convertissent la codéine en morphine plus rapidement, ce qui peut mener à une surdose imprévue de morphine. Santé Canada **ne recommande pas** l'utilisation des médicaments contenant de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans.

L'O-desméthyltramadol a une affinité 200 fois plus élevée pour les récepteurs  $\mu$  opiacés que son composé d'origine, ce qui contribue aux propriétés analgésiques du tramadol. Toutefois, les patients qui sont des métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 sont plus susceptibles d'avoir des concentrations anormalement élevées d'O-desméthyltramadol, ce qui peut entraîner des effets indésirables. Le tramadol, tout comme d'autres analgésiques opioïdes tels que la codéine et la morphine, est associé à un risque accru de dépression du système nerveux central et de dépression respiratoire lorsqu'il est pris en quantités excessives. Les étiquettes des produits contenant du tramadol ne mentionnent pas les risques associés au métabolisme ultrarapide du CYP2D6, tels que la dépression respiratoire.

Santé Canada évalue actuellement toute l'information relative à ce problème d'innocuité et communiquera ses conclusions finales et les actions prises lorsque l'analyse sera complétée. Au 30 juin 2015, Santé Canada n'a reçu aucune déclaration de dépression respiratoire impliquant l'utilisation du tramadol chez des patients de moins de 18 ans.

Les professionnels de la santé sont encouragés à signaler à Santé Canada tout effet indésirable soupçonné d'être associé au tramadol. Il est important de fournir des renseignements détaillés dans les déclarations d'effets indésirables tels que la posologie, la durée de l'exposition au tramadol, les médicaments concomitants, les autres affections pertinentes du patient et le délai d'apparition des symptômes.

### Références

1. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015;135(3):e753-e5.
2. *Durela (chlorhydrate de tramadol)* [monographie de produit]. Mississauga (Ont.) : Cipher Pharmaceuticals Inc.; 2014.
3. *Ralivia (chlorhydrate de tramadol)* [monographie de produit]. Laval (Qué.) : Valeant Canada LP; 2014.
4. *Tramacet (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol)* [monographie de produit]. Toronto (Ont.) : Janssen Inc.; 2014.
5. *Tridural (chlorhydrate de tramadol)* [monographie de produit]. Saint-Laurent (Qué.) : Paladin Labs Inc.; 2014.
6. *Ultram (chlorhydrate de tramadol)* [monographie de produit]. Toronto (Ont.) : Janssen Inc.; 2014.
7. *Zytram XL (chlorhydrate de tramadol)* [monographie de produit]. Pickering (Ont.) : Purdue Pharma; 2014.

## ALERTE-CONFUSION ENTRE PRODUITS

### Confusion entre des noms de produits de santé : Bio-K Plus et Bio K 20 Potassium

Des erreurs de confusion concernant le nom peuvent survenir à n'importe quelle étape du processus d'utilisation des médicaments, y compris au moment du bilan comparatif des médicaments, en l'absence du produit tangible. Dans les cas où le nom du produit constitue la seule information disponible, il est important d'atténuer le risque d'erreurs en s'assurant d'identifier correctement les produits.

Récemment, Santé Canada a été informé de deux cas de confusion entre des produits de santé naturels (PSN) qui contiennent des ingrédients actifs différents, mais dont les noms de marques sont semblables : Bio-K Plus et Bio K 20 Potassium.

**Bio-K Plus /Bio-K+** est une gamme de suppléments probiotiques oraux contenant la bactérie *Lactobacillus*. Fabriqués par l'entreprise Bio-K Plus International Inc., ces produits existent sur le marché canadien depuis 1996 et sont homologués comme des PSN depuis 2009.

**Bio K 20 Potassium** est un supplément de potassium oral qui contient 20 mEq (780 mg) de potassium par comprimé (sous forme de chlorure de potassium). Ce produit est homologué comme un PSN depuis 2011 et est fabriqué par l'entreprise Biomed Pharma.

Dans les deux cas qui ont été signalés à Santé Canada, le produit « Bio-K 20 potassium » figurait sur la liste du bilan comparatif des médicaments des patients (résumé des médicaments pris par un patient qui accompagne souvent ce dernier lors de son admission à l'hôpital). Dans le premier cas, le médecin responsable de l'admission a présumé qu'il s'agissait du probiotique Bio-K Plus et n'a pas prescrit le médicament, car les probiotiques ne faisaient pas partie de la liste des médicaments disponibles à cet hôpital. Dans le deuxième cas, « Bio-K 20 1 comprimé par jour » a été prescrit par le médecin, conformément à la liste des médicaments du patient. Le pharmacien ayant reçu l'ordonnance a présumé que celle-ci concernait le probiotique et a informé le service que le produit ne serait pas fourni, puisqu'il s'agissait d'un produit qui ne faisait pas partie de la liste des médicaments disponibles à cet hôpital. Par conséquent, les deux patients n'ont pas reçu un nombre inconnu de doses de potassium.

La substitution, par inadvertance, d'un produit nommé « Bio K » par un autre pendant une certaine période peut causer l'hyperkaliémie ou l'hypokaliémie. Les patients ayant une concentration élevée ou faible de potassium dans le sang peuvent être asymptomatiques jusqu'à ce qu'ils éprouvent des effets indésirables graves<sup>1</sup>.

Santé Canada collabore avec l'entreprise Biomed Pharma pour qu'elle modifie le nom de leur supplément de potassium.

#### Référence

1. Porter RS, Kaplan JL, et al. Chapter 97. Fluid and Electrolyte Metabolism: Disorders of Potassium Concentration. In: Porter RS, Kaplan JL, et al., editors. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 19<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station (NJ): Merck Sharp & Dohme Corp; 2011. (Consulté le 1er octobre 2015.)

## EXAMEN DE L'INNOCUITÉ DES VACCINS

### Rapport pour la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2015

La surveillance post-commercialisation est essentielle afin d'assurer l'innocuité et l'efficacité des vaccins et des autres produits de santé. La surveillance de l'innocuité des vaccins est une responsabilité partagée entre Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Les titulaires d'autorisation de mise en marché sont tenus de déclarer les effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) considérés graves au Programme Canada Vigilance, qui est géré par la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de Santé Canada. Le Programme Canada Vigilance reçoit également des déclarations volontaires d'ESSI des professionnels de la santé et des consommateurs. Les autorités de santé publique provinciales et territoriales déclarent les ESSI provenant des programmes d'immunisation financés par l'État au Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) de l'ASPC afin de surveiller l'innocuité des programmes d'immunisation.

Le présent Examen de l'innocuité des vaccins résume les déclarations d'ESSI reçues par le Programme Canada Vigilance entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 mars 2015. Pour voir les rapports publiés par le SCSESSI, consulter le [site Web du SCSESSI](#).

- Du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2015, le Programme Canada Vigilance a reçu 229 déclarations d'effets indésirables soupçonnés d'avoir été causés par des vaccins.
- Un plus grand nombre de déclarations a été reçu pendant cette période que durant la même période en 2013 (125 déclarations) et en 2014 (129 déclarations). Cette augmentation s'explique par les déclarations liées à Bexsero (vaccin à constituants multiples contre le méningocoque B [recombinant, adsorbé], 57 déclarations) et à Zostavax (vaccin à virus vivant atténué contre le zona [Oka/Merck], 51 déclarations).
- Il y avait 94 (41 %) déclarations d'effets indésirables graves. La plupart impliquaient des patients avec des problèmes de santé sous-jacents et n'étaient probablement pas liés à la vaccination.
- Les ESSI les plus fréquemment déclarés après la vaccination étaient la rougeur au point d'injection, la douleur dans les extrémités, la fatigue, l'enflure au point d'injection, les maux de tête, la fièvre, la douleur au point d'injection, la nausée, les vomissements et l'érythème. La majorité de ces effets indésirables étaient associés à Bexsero, à Zostavax et aux vaccins contre l'influenza. Ces incidents sont des effets connus après la vaccination et figurent dans leur monographie canadienne de produit respective.
- Aucun nouveau signal d'innocuité (problème d'innocuité potentiel) n'a été identifié pendant cette période.
- Les avantages des vaccins autorisés au Canada continuent de l'emporter sur les risques.
- Santé Canada, en collaboration avec l'ASPC, continuera de surveiller étroitement l'innocuité des vaccins autorisés au Canada.

## MISES À JOUR DE MONOGRAPHIES DE PRODUIT ET DIRECTIVES D'UTILISATION DES INSTRUMENTS MÉDICAUX

Les mises à jour suivantes concernant l'innocuité, qui ont récemment été apportées aux *monographies canadiennes de produits* ou aux directives d'utilisation des instruments médicaux, ont été sélectionnées afin d'en accroître la sensibilisation. Une liste complète des mises à jour de l'étiquetage concernant l'innocuité pour les produits pharmaceutiques innovateurs se trouve sur le [site Web de Santé Canada](#).

### Systèmes intra-utérins

**hormonaux:** Jaydess (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) et Mirena (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel)

**Dispositifs intra-utérins non hormonaux:** Flexi-T(+) 300 et 380, Liberté TT 380, Liberté UT 380, Mona Lisa 5 (NT Cu380), Mona Lisa 10 (CuT 380A QL), Mona Lisa N (ST Cu300) et Nova-T (Cu 200 Ag)

Le risque accru de **perforation utérine** a été inclus dans les monographies canadiennes des dispositifs contraceptifs intra-utérins hormonaux sous les sections *Mises en garde et précautions et Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation*. Le risque a aussi été inclus dans les directives d'utilisation des contraceptifs intra-utérins non hormonaux.

### Messages clés pour les professionnels de la santé:

- Une étude récente a démontré que l'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion jusqu'à 36 semaines post-partum étaient associés à un risque accru de perforation utérine (Tableau 1). Ces facteurs de risque étaient indépendants du type de dispositif intra-utérin inséré<sup>1</sup>.
- Le risque de perforation utérine peut être plus grand quand l'anatomie de l'utérus est anormale ou en présence d'un utérus rétroversé fixe.
- Un retard dans la détection de la perforation peut entraîner une migration du système hors de la cavité utérine et/ou des blessures aux organes adjacents.

**Tableau 1 : Incidence de la perforation pour 1000 insertions pour l'ensemble de la cohorte de l'étude stratifiée en fonction de l'allaitement et du délai écoulé depuis l'accouchement au moment de l'insertion (femmes ayant déjà eu au moins un enfant)**

	Femmes qui allaitaient au moment de l'insertion	Femmes qui n'allaitaient pas au moment de l'insertion
Insertion ≤ 36 semaines après l'accouchement	5.6 (IC de 95% de 3.9 à 7.9; n=6 047 insertions)	1.7 (IC de 95% de 0.8 à 3.1; n=5 927 insertions)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1.6 (IC de 95% de 0.0 à 9.1; n=608 insertions)	0.7 (IC de 95% de 0.5 à 1.1; n=41 910 insertions)

#### Référence

1. Heinemann K, Reed S, Moehner S et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception* 2015;91(4):274-9.

## 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](#)
- [Liste des instruments médicaux homologués](#)
- [Base de donnée des produits de santé naturels homologués](#)
- [Registre des médicaments et des produits de santé](#)
- [Base de donnée canadienne des pénuries de médicaments](#)

---

---

## 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

---

---