



Health Santé
Canada Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments
Health Products and Food Branch

La Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) affiche sur le site Web de Santé Canada des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique et des communiqués de presse afin d'être utilisés par les professionnels de la santé, les consommateurs et les autres parties intéressées. Ces avis sont parfois préparés avec les Directions de la DGPSA, incluant les secteurs pré-commercialisation et post-commercialisation, ainsi qu'avec les détenteurs d'autorisation de mise en marché et autres intervenants. Bien que la DGPSA soit responsable de l'homologation des produits thérapeutiques aux fins de mise en marché, elle n'endosse ni le produit ni la compagnie. Toute question concernant l'information relative à un produit devrait faire l'objet d'une discussion avec votre professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre d'**AstraZeneca Canada Inc.**
Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.

**Renseignements importants en matière d'innocuité
approuvés par Santé Canada concernant
ACCOLATE® (zafirlukast)**



Le 14 avril 2004

Objet : Renseignements importants en matière d'innocuité concernant des rapports d'effets hépatiques sérieux chez des patients prenant ACCOLATE® (zafirlukast)

Avis aux professionnels de la santé:

AstraZeneca Canada Inc., de concert avec Santé Canada, désire vous communiquer des renseignements importants sur l'innocuité d'Accolate® (zafirlukast) provenant de l'expérience postcommercialisation. De 1997 au 31 décembre 2003, 1 cas d'hépatite, 4 cas de troubles hépato-biliaires ou de cas possibles d'hépatite, 1 cas d'hydrocholécyste et 4 cas de hausses des enzymes hépatiques ont été signalés chez les patients canadiens prenant Accolate®. Ces cas n'ont pas entraîné de mortalité et aucun nouveau cas important de dysfonction hépatique n'a été notifié au Canada depuis avril 2002. D'après l'expérience postcommercialisation à l'échelle mondiale qui englobe les déclarations de pharmacovigilance émises au Canada, on a notifié au total 46 cas d'hépatite, 14 cas d'insuffisance hépatique, 3 cas où l'état du patient a évolué jusqu'à une hépatite fulminante et 59 cas d'autres types importants de dysfonction hépatique*. Dans 7 des cas, une issue fatale a été signalée. Ces données ne tiennent pas compte de conditions préexistantes et/ou de traitements en concomitance qui peuvent avoir causé les effets hépatiques ou contribué à leur survenue. L'exposition à Accolate® est estimée à plus de 1,9 million de patients-années dans le monde et à plus de 54 800 patients-

années au Canada. Voici une mise à jour des renseignements concernant les effets hépatiques présentés dans la monographie d'Accolate[®] et dans la lettre destinée aux professionnels de la santé émise le 7 octobre 2002.

- Des hausses des taux de transaminases sériques ont été signalées durant le traitement avec Accolate[®]. Ces hausses étaient généralement asymptomatiques et passagères mais elles pourraient être un indice précoce d'hépatotoxicité. Elles ont été très rarement associées à des cas graves de lésions hépatocellulaires, d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique, l'issue étant dans certains cas fatale.
- Dans quelques cas de lésions hépatiques plus graves tirés de l'expérience postcommercialisation, aucun symptôme clinique ni signe évoquant une dysfonction hépatique n'avait été signalé avant que les lésions soient observées.
- Dans la plupart, mais pas la totalité, des déclarations de pharmacovigilance, les symptômes ont régressé et les enzymes hépatiques sont revenues à la normale ou près de la normale après l'arrêt du traitement avec Accolate[®].
- Dans de très rares cas, l'état du patient a évolué jusqu'à une hépatite fulminante ou une insuffisance hépatique malgré la détection précoce des hausses des enzymes hépatiques ou de signes ou symptômes et/ou l'arrêt du traitement avec Accolate[®].
- Il est crucial que les médecins soient informés des signes et symptômes de lésions hépatiques et de l'importance d'aviser leurs patients qu'ils doivent demeurer vigilants face aux signes et symptômes de lésions hépatiques et qu'ils doivent obtenir des soins médicaux immédiatement en présence de ces signes ou symptômes. Bien qu'il n'ait pas été démontré que le dosage périodique des transaminases sériques puisse prévenir les lésions graves, ce dosage doit être effectué avant et périodiquement après l'instauration du traitement avec Accolate[®].
- En présence de signes et de symptômes d'hépatotoxicité ou d'anomalies des taux de transaminases et/ou de bilirubine pendant la prise d'Accolate[®], le traitement avec Accolate[®] doit être immédiatement interrompu et l'état du patient doit être surveillé étroitement. Il faut mesurer immédiatement le taux de transaminases sériques, en particulier l'ALT sérique, et traiter le patient en conséquence.

Le fait de déterminer le taux de notification des effets indésirables à partir des effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation du médicament sous-estime généralement le risque associé à ce médicament.

Accolate[®] appartient à une classe de médicaments appelée antagonistes des récepteurs des leucotriènes et est indiqué pour le traitement prophylactique et prolongé de l'asthme

chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus. Accolate® a été lancé en 1996 à l'échelle mondiale, et en 1997 au Canada.

La monographie d'Accolate® a été révisée pour inclure des recommandations plus spécifiques concernant la prise en charge des patients. Veuillez prendre note des modifications suivantes :

Sous «MISES EN GARDE/Effets hépatiques»

«Des hausses des taux de transaminases sériques peuvent se produire durant le traitement avec ACCOLATE. Ces hausses étaient généralement asymptomatiques et passagères, mais elles pourraient être un indice précoce d'hépatotoxicité. Elles ont été très rarement associées (moins de 1 cas sur 10 000 patients-années) à des cas graves de lésions hépatocellulaires, d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique. **Dans quelques cas de lésions hépatiques graves tirés de l'expérience postcommercialisation, aucun symptôme clinique ni signe évoquant une dysfonction hépatique n'avait été signalé avant que les lésions soient observées.** Les manifestations hépatiques suivantes (qui se sont produites principalement chez des femmes) sont ressorties des rapports de pharmacovigilance sur les manifestations indésirables chez des patients à qui on avait administré la dose recommandée d'ACCOLATE (40 mg/jour) : très rares (moins de 1 cas sur 10 000 patients-années) cas d'hépatite symptomatique (avec ou sans hyperbilirubinémie) ne pouvant être imputés à une autre cause; et très rarement hyperbilirubinémie sans élévation des autres paramètres de la fonction hépatique. Dans la plupart, mais pas la totalité, des déclarations de pharmacovigilance, les symptômes ont régressé et les enzymes hépatiques sont revenues à la normale ou près de la normale après l'arrêt du traitement avec ACCOLATE. **Dans de très rares (moins de 1 cas sur 100 000 patients-années) cas, l'état du patient a évolué jusqu'à une hépatite fulminante ou une insuffisance hépatique malgré la détection précoce des hausses des enzymes hépatiques ou de signes ou symptômes et/ou l'arrêt du traitement avec ACCOLATE.»**

«Il est crucial que les médecins soient informés des signes et symptômes de lésions hépatiques et de l'importance d'aviser leurs patients qu'ils doivent demeurer vigilants face aux signes et symptômes de lésions hépatiques (p. ex. douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen [hypertrophie du foie], nausées, vomissements, fatigue, léthargie, prurit, ictère, symptômes pseudo-grippaux, anorexie, urine foncée, selles de couleur anormale et/ou blanchâtres), et qu'ils doivent obtenir des soins médicaux immédiatement en présence de ces signes ou symptômes. En présence de signes et de symptômes d'hépatotoxicité ou d'anomalies des taux de transaminases et/ou de bilirubine pendant la prise du médicament, le traitement avec ACCOLATE doit être immédiatement interrompu et l'état du patient doit être surveillé étroitement. Il faut mesurer immédiatement le taux de transaminases sériques, en particulier l'ALT sérique, et traiter le patient en conséquence. Le dosage des transaminases sériques doit être effectué au départ et périodiquement après l'instauration du traitement avec ACCOLATE. On n'a pas démontré

que le dosage périodique des transaminases sériques pouvait prévenir les lésions graves.»

«Si les tests hépatiques révèlent une dysfonction hépatique, il ne faut pas recommencer le traitement avec ACCOLATE. Si le traitement avec ACCOLATE est interrompu en raison d'une hépatotoxicité qui ne peut être imputée à une autre cause, le patient en question ne doit pas être exposé à nouveau à ce médicament. ACCOLATE n'est pas recommandé chez les patients atteints de troubles hépatiques, dont la cirrhose du foie.»

Sous «RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT/EFFETS INDÉSIRABLES QUE VOUS POURRIEZ ÉPROUVER AVEC ACCOLATE»

Une section sur les effets hépatiques a été mise à jour pour avertir le patient de signaler immédiatement à son médecin les effets qui y sont mentionnés. L'énoncé suivant a également été ajouté : «Très rarement, des lésions hépatiques graves, y compris une insuffisance hépatique (dont l'issue peut être fatale) ont été observées.

L'identification, la caractérisation et la prise en charge des réactions indésirables liées aux produits de santé sur le marché dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de déclarations des réactions indésirables. Nous leurs demandons donc de déclarer à AstraZeneca Canada Inc. ou à Santé Canada toute dysfonction hépatique chez les patients sous Accolate® aux adresses suivantes :

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
Tél. : 1 800 433-0733
Télec. : 1 800 267-5743

Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C
OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Tél. : (613) 957-0337 ou télécopieur : (613) 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces lignes sans frais:
Tél: 866 234-2345 ou télécopieur : 866 678-6789, cadmp@hc-sc.gc.ca

Pour obtenir d'autres renseignements, veuillez rejoindre la personne ressource.

On peut trouver le [formulaire de notification des EI](#) et les [Lignes directrices concernant des EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et des spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.html
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adr_guideline_f.html

Veillez communiquer par écrit toute question relativement au contenu de cette lettre et la transmettre par télécopieur ou par courrier électronique à l'adresse électronique mentionnée ci-dessus.

Pour toute question ou pour obtenir une monographie révisée, veuillez vous adresser au Service d'information médicale en appelant le Service des relations à la clientèle d'AstraZeneca Canada Inc. au 1 800 461-3787 (en français) ou au 1 800 668-6000 (en anglais).

Je vous prie d'agréer l'expression de mes sentiments les meilleurs.

originale signée par

Kazimierz R. Borkowski, Ph. D.
Vice-président, Affaires médicales
AstraZeneca Canada Inc.

ACCOLATE® est une marque de commerce, propriété du groupe AstraZeneca.

*Les déclarations d'autres types importants de dysfonction hépatique sont définies comme les déclarations de symptômes ou de signes d'hépatite clinique (p. ex., anorexie, nausées, vomissements, douleur au quadrant supérieur droit, fatigue, léthargie, symptômes pseudo-grippaux, hypertrophie du foie, prurit et ictère) et ils peuvent avoir été associés à des paramètres élevés de la fonction hépatique.