

Renseignements importants sur l'innocuité du tacrolimus – Risque de rejet du greffon associé à des erreurs médicamenteuses : substitution par inadvertance entre différentes formulations orales

accord
The Evolution of Generics

APOTEX
Innovating for
patient affordability

astellas

JAMP
PHARMA

paladin
une compagnie de embo international
an embo international company

SANDOZ
Une division
Novartis

SUN
PHARMA

22/07/2019

Destinataires

Les professionnels de la santé, y compris chirurgiens généralistes, chirurgiens transplantologues, néphrologues, hépatologues, gastroentérologues, infirmières du service de transplantation, pharmaciens d'hôpitaux et en communauté et centres de transplantation.

Messages clés

- **Le rejet d'un greffon et d'autres effets indésirables causés par une sous- ou une sur- exposition au tacrolimus ont été signalés lorsque la mauvaise formulation orale de tacrolimus a été administrée à des patients.**
- **Les trois formulations orales de tacrolimus disponibles au Canada ne sont pas interchangeables. La substitution par inadvertance entre différentes formulations de tacrolimus sans ajustement posologique ni surveillance appropriés pourrait entraîner le rejet du greffon ou d'autres effets indésirables.**
- **Si un prescripteur a l'intention de faire une substitution entre les formulations, une surveillance médicale et thérapeutique étroite est requise. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour que la concentration sanguine demeure dans l'intervalle thérapeutique.**
- **Afin d'éviter la substitution par inadvertance entre différentes formulations de tacrolimus, il est conseillé aux professionnels de la santé d':**
 - **ajouter de façon proéminente des descripteurs pour les différentes formulations (p. ex., « à libération IMMÉDIATE » ou « à libération PROLONGÉE ») lors de l'identification des produits de tacrolimus, y compris les ordonnances, les écrans de sélection des médicaments des systèmes d'information de prescription et d'administration et dans les emplacements d'entreposage des médicaments¹.**
 - **utiliser le nom commercial ou du produit tout au long du processus d'utilisation des médicaments pour confirmer la formulation spécifique destinée au patient.**
 - **envisager une alerte automatisée pour les systèmes d'ordonnances électronique et les systèmes informatisés de traitement de l'information en pharmacie, incluant un avertissement indiquant que les formulations ne sont pas interchangeables ainsi qu'un rappel sur la fréquence d'administration.**

- expliquer en détail le médicament et les différentes formulations aux patients et/ou à leurs proches aidants et les encourager à parler avec leur professionnel de la santé s'ils remarquent un changement par rapport au médicament.
- Santé Canada a travaillé avec les fabricants de tacrolimus pour mettre en place des stratégies d'étiquetage et d'attribution de nom mettant en évidence la formulation du produit.

Quel est le problème?

Des rejets de greffons et d'autres effets indésirables ont été signalés en lien avec des erreurs médicamenteuses où les patients ont reçu la mauvaise formulation orale de tacrolimus.

Produits visés

Nom commercial ou du produit	Teneur	Fabricant
Capsule à libération immédiate		
ACH-TACROLIMUS	0,5 mg, 1 mg et 5 mg	Accord Healthcare Inc.
APO-TACROLIMUS	0,5 mg, 1 mg et 5 mg	Apotex Inc.
JAMP-TACROLIMUS	0,5 mg, 1 mg et 5 mg	Jamp Pharma Corporation
PROGRAF®	0,5 mg, 1 mg et 5 mg	Astellas Pharma Canada, Inc.
RAN-TACROLIMUS	5 mg	Sun Pharma Canada Inc. (antérieurement Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.)
SANDOZ TACROLIMUS	0,5 mg, 1 mg et 5 mg	Sandoz Canada Inc.
Capsule à libération prolongée		
ADVAGRAF®	0,5 mg, 1 mg, 3 mg et 5 mg	Astellas Pharma Canada, Inc.
Comprimé à libération prolongée		
ENVARSUS PA ^{MC}	0,75 mg, 1 mg et 4 mg	Endo Ventures Limited Importateur : Laboratoires Paladin

Contexte

Le tacrolimus est un immunosuppresseur administré par voie orale visant à

prévenir ou à traiter le rejet du greffon. L'index thérapeutique du tacrolimus est étroit, et le moindre écart de concentration sanguine pourrait causer le rejet du greffon et d'autres réactions indésirables. Trois formulations distinctes avec des exigences posologiques différentes (voir « Produits visés ») sont homologuées au Canada, ce qui pourrait accroître le risque d'une substitution par inadvertance au mauvais produit et mener à des erreurs de posologie.

Des cas de rejet d'un greffon liés à une sous-exposition et d'autres réactions indésirables, comme une diminution de la fonction rénale, liés à une surexposition au tacrolimus ont été signalés à l'international en raison de confusion quant aux différentes formulations. Santé Canada a reçu 9 déclarations d'erreurs médicamenteuses au Canada où des formulations distinctes de tacrolimus ont été substituées par inadvertance. Aucune de ces déclarations canadiennes n'a entraîné le rejet du greffon. Deux déclarations canadiennes faisaient état d'effets sur la fonction rénale.

Si un prescripteur a l'intention de faire une substitution entre les formulations, une surveillance médicale et thérapeutique étroite est requise. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour s'assurer que la concentration sanguine demeure dans l'intervalle thérapeutique.

Pour réduire le risque de confusion entre les produits, Santé Canada a travaillé avec les fabricants de tacrolimus pour mettre en place des stratégies d'étiquetage et d'attribution de nom mettant en évidence la formulation du produit.

Information à l'intention des consommateurs

Le tacrolimus est un médicament utilisé pour aider à prévenir ou à traiter le rejet du greffon après une transplantation. Au Canada, il existe 3 formulations orales distinctes de tacrolimus dont la posologie est différente : les capsules à libération immédiate, les capsules à libération prolongée et les comprimés à libération prolongée. Les diverses formulations du tacrolimus ne sont pas interchangeables.

Santé Canada a reçu des déclarations d'erreurs médicamenteuses où des patients ont reçu la mauvaise formulation de tacrolimus. Des effets secondaires graves comme le rejet du greffon pourraient être causés par la prise de la mauvaise formulation de tacrolimus.

Les patients devraient toujours prendre la même formulation de tacrolimus et ne devraient pas passer à une autre formulation, sauf sous l'avis et la surveillance de leur médecin.

Les patients devraient communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé s'ils remarquent des changements quant à l'apparence, la dose, le nom commercial ou du produit ou l'emballage du médicament.

Les patients ou leurs proches aidants devraient communiquer avec leur professionnel de la santé pour obtenir de plus amples détails sur ces nouveaux renseignements concernant l'innocuité.

Information à l'intention des professionnels de la santé

Il est conseillé aux professionnels de la santé d' :

- ajouter de façon proéminente des descripteurs pour les différentes formulations (p. ex., « à libération IMMÉDIATE » ou « à libération PROLONGÉE ») lorsque ces noms apparaissent, y compris sur les ordonnances, les écrans de sélection des médicaments des systèmes d'information de prescription et d'administration des médicaments et dans les emplacements d'entreposage des médicaments.
- utiliser le nom commercial ou du produit (voir « Produits visés ») lors de la prescription de ces produits et confirmer la formulation spécifique destinée au patient avant de distribuer les produits de tacrolimus.
- envisager une alerte automatisée pour les systèmes d'ordonnance électronique et les systèmes informatisés de traitement de l'information en pharmacie, incluant un avertissement indiquant que ces formulations ne sont pas interchangeables ainsi qu'un rappel sur la fréquence d'administration.
- indiquer aux patients de parler à leur professionnel de la santé s'ils remarquent des changements quant à l'apparence, la dose, le nom commercial ou du produit ou l'emballage du médicament.

Mesures prises par Santé Canada

Santé Canada transmet ces renseignements importants sur l'innocuité aux professionnels de la santé et aux Canadiens dans la base de données des rappels et des avis de sécurité sur le site Web des Canadiens en santé (<http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php>). Ces renseignements seront également transmis par le système de notification en ligne de MedEffet^{MC}, de même que par les réseaux sociaux, dont LinkedIn et Twitter.

Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité

La capacité de Santé Canada de surveiller l'innocuité et la sûreté des produits de santé commercialisés dépend de la déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs concernant des effets indésirables et des incidents liés aux instruments médicaux. Tout cas de rejet du greffon ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez un patient recevant le tacrolimus devrait être signalé au fabricant approprié (voir « Produits visés ») ou à Santé Canada.

Accord Healthcare Inc.
3535, boul. Saint-Charles, bureau 704
Kirkland (Québec) H9H 5B9
Tél. : +44 (0)208 901 3370

Laboratoires Paladin
100, boul. Alexis-Nihon, bureau 600
Montréal (Québec) H4M 2P2
Tél. : 1-888-867-7426

Apotex Inc.
150, prom. Signet
Toronto (Ontario) M9L 1T9
Tél. : 1-800-667-4708

Sandoz Canada
110, rue de Lauzon
Boucherville (Québec) J4B 1E6
Tél. : 1-800-343-8839

Astellas Pharma Canada, Inc.
675, Cochrane Drive, bureau 500, West Tower
Markham (Ontario) L3R 0B8
Tél. : 1-888-338-1824

Sun Pharma Canada Inc.
126, Est Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1
Tél. : 1-866-840-1340

Jamp Pharma Corporation
1310, rue Nobel
Boucherville (Québec) J4B 5H3
Tél. : 1-866-399-9091

Pour corriger votre adresse postale ou votre numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec le fabricant approprié.

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada:

- Composez sans frais le 1-866-234-2345; ou
- Consultez la page Web MedEffet Canada sur [la déclaration des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : mhpd-dpsc@canada.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Original signé par



Pranav Pandya, M. Pharm.
Directeur, Affaires réglementaires et assurance de
la qualité
Accord Healthcare Inc.



Randy Levitt, Ph. D.
Directeur, Pharmacovigilance et affaires
médicales
Laboratoires Paladin



Colin D'Cunha, MBBS, MHSc, FRCPC
Directeur, Affaires médicales internationales
Apotex Inc.



D^r Mauricio Ede, Ph. D.
Vice-président, Affaires scientifiques et médicales
Sandoz Canada



Perry Proskos, B. Sc. (spéc.)
Directeur, Affaires réglementaires et assurance de
la qualité
Astellas Pharma Canada Inc.



Neha Rana, D. Pharm.
Directrice, Innocuité des médicaments
Sun Pharma Canada Inc. (antérieurement
Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.)



Patrizia Franco
Directrice principale, Affaires réglementaires
Jamp Pharma Corporation

Référence

1. Prograf and Advagraf Mix-up [Internet]. Toronto : Institute for Safe Medication Practices Canada; juin 2009 [consulté le 4 juillet 2019]. En ligne au <http://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/ISMPCSB2009-5-PrografandAdvagrafMix-up.pdf>.