Information importante approuvée par Santé Canada au sujet de l'innocuité de PERMAX® (mésylate de pergolide)

Le 10 août 2007

Objet : Arrêt de la vente de Permax® (mésylate de pergolide) au Canada à compter du 30 août 2007

Aux professionnels de la santé,

Eli Lilly Canada Inc., en collaboration avec Santé Canada, aimerait vous informer que la vente de Permax au Canada cessera à compter du 30 août 2007.

À la suite de nouvelles données de pharmacovigilance tirées de deux articles parus dans le numéro du 4 janvier 2007 du *New England Journal of Medicine* (*NEJM*) qui fournissaient des preuves additionnelles corroborant les rapports antérieurs de valvulopathie chez les patients prenant le pergolide[1, 2], Santé Canada considère qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour appuyer l'emploi sécuritaire de Permax selon les recommandations actuelles énoncées dans la monographie. En particulier, une étude épidémiologique cas-témoin[1] a démontré une augmentation significative du risque de valvulopathie chez les patients qui avaient pris des dérivés de l'ergot ayant une activité agoniste des récepteurs 5-HT2B, y compris le pergolide, par rapport aux agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot. Le risque était plus grand chez les patients qui avaient pris le pergolide pendant plus de six mois et était particulièrement élevé quand la dose quotidienne dépassait 3 mg. L'augmentation du risque était présente, mais moins marquée avec des doses inférieures à 3 mg. Une deuxième étude utilisant l'échocardiographie a démontré que les anomalies valvulaires (parfois asymptomatiques) étaient courantes parmi les patients traités par le pergolide. Au cours de cette étude, la dose moyenne de pergolide était de 2,8 mg/jour et le risque de valvulopathie augmentait avec l'exposition cumulée[2].

- À compter du 30 août 2007, le fabricant cessera la vente de Permax au Canada.
- Les patients devraient être mis sous un autre antiparkinsonien, dès que médicalement possible.
- Il ne faut pas instaurer le traitement par Permax chez de nouveaux patients.
- Il est recommandé de diminuer graduellement la dose de Permax sur une période de plusieurs semaines, comme cela est précisé dans la monographie, afin de prévenir la récurrence des symptômes du trouble sous-jacent et les effets indésirables graves associés à l'arrêt soudain (par ex., symptômes semblables à ceux du syndrome malin des neuroleptiques, hallucinations et confusion).
- La stratégie de passage à un autre traitement doit être personnalisée en fonction du cas de chaque patient.
- Les pharmaciens pourront continuer à délivrer les stocks qui leur restent afin d'accorder une période de transition pour faire passer les patients à un autre traitement.
- Une fois la cessation de vente en vigueur, Permax pourra être obtenu par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial de Santé Canada s'il est nécessaire pour les patients qui n'ont pas répondu à un autre traitement.

Renseignements généraux :
Permax® (mésylate de pergolide) est un agoniste dopaminergique qui est utilisé pour le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Il est indiqué pour le traitement précoce, sans lévodopa concomitante, et comme traitement adjuvant à la lévodopa (habituellement avec un inhibiteur de la décarboxylase périphérique).

Depuis le lancement de Permax au Canada, en 1991, des cas de fibrose retropéritonéale, pleurale et péricardique sont

connus en tant qu'effets indésirables rares associés à Permax. Depuis 2002, des cas de valvulopathie cardiaque ont été signalés en association avec l'emploi de Permax. Au fil des ans, la monographie de Permax a été modifiée afin de refléter les renseignements révélés après la commercialisation. En avril 2003 et en octobre 2004, les professionnels de la santé canadiens ont été informés de ces observations concernant l'innocuité. Ces avis sont accessibles en ligne à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2003/lilly_permax_hpc-cps_f.html et http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2004/shire_permax_2_hpc-cps_f.html.

À la lumière des données additionnelles de pharmacovigilance sur l'innocuité tirées des études publiées dans le *NEJM*, Santé Canada considère qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour appuyer l'emploi sécuritaire de Permax selon les recommandations actuelles énoncées dans la monographie. Ainsi, Eli Lilly Canada en collaboration avec Santé Canada mettra fin à la vente et à la distribution de Permax à compter du 30 août 2007.

Recommandations pour l'arrêt de Permax et le passage à d'autres médicaments pour les patients qui prennent actuellement ce médicament :
Les patients sous Permax doivent être informés que le fabricant retirera ce produit du marché à compter du 30 août 2007. Les patients devraient donc être mis sous un autre antiparkinsonien, dès que médicalement possible. Nous demandons aux professionnels de la santé de faciliter l'accès pour ces patients, d'établir des plans de traitement appropriés et de s'assurer que chaque patient a une quantité suffisante de Permax pour un arrêt sûr du traitement.

Il est recommandé de diminuer graduellement la dose de Permax sur une période de plusieurs semaines, comme cela est précisé dans la monographie, afin de prévenir la récurrence des symptômes du trouble sous-jacent et l'exacerbation des effets indésirables possiblement graves associés à l'arrêt soudain (par ex., hallucinations, confusion et symptômes semblables à ceux du syndrome malin des neuroleptiques).

Bien qu'il n'y ait aucun protocole officiel pour faire passer les patients d'un antiparkinsonien à un autre, il existe des renseignements dans la littérature scientifique sur les techniques couramment employées dans la pratique clinique et les facteurs importants à envisager lors de ce passage. Les techniques de transition comprennent le passage progressif (diminution graduelle de la dose du médicament actuel accompagnée d'augmentation de la dose du nouveau médicament) et passage du jour au lendemain à un autre agoniste de la dopamine. Dans ce deuxième cas, des doses équivalentes d'agonistes de la dopamine devraient être employées[3-7].

Le choix de la stratégie de transition et son exécution détaillée doivent être adaptés au cas de chaque patient. Les prescripteurs sont avisés de prêter une attention plus particulière à tout effet indésirable possiblement important lors du choix et du passage à un autre médicament antiparkinsonien.

Accès à Permax après l'entrée en vigueur de la cessation de vente
Bien que la vente de Permax par le fabricant soit interdite après le 30 août 2007, les pharmaciens pourront continuer à délivrer les stocks qui leur restent afin d'accorder une période de transition pour faire passer les patients à un autre traitement. Eli Lilly Canada Inc. et Santé Canada anticipent qu'il y aura des stocks suffisants dans les pharmacies pour permettre une transition adéquate à un autre médicament. Si les stocks dans les pharmacies sont insuffisants ou si on ne peut pas faire passer le patient sans danger à un autre médicament commercialisé, les prescripteurs devraient contacter le Programme d'accès spécial de Santé Canada pour demander un accès temporaire au médicament pour un patient en particulier.

Dans la plupart des cas, il existe des traitements de substitution contre la maladie de Parkinson. La disponibilité de Permax par le biais du Programme d'accès spécial de Santé Canada est une option possible pour les patients qui n'ont pas répondu à un autre traitement, ou pour qui un neurologue expérimenté dans le traitement des troubles du mouvement peut justifier l'emploi de Permax malgré le risque accru de valvulopathie cardiaque. Vous trouverez des renseignements sur le Programme d'accès spécial de Santé Canada à l'adresse suivante : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/acces/drugs-drogues/sapfs_pasfd_2002_f.html.

Déclaration des effets indésirables
La gestion des effets indésirables liés aux produits de santé commercialisés repose sur la déclaration de ces effets par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration basés sur les cas signalés spontanément après la commercialisation sous-estiment en général les risques associés au traitement par les produits de santé. Toute valvulopathie cardiaque ou tout effet indésirable grave ou inattendu observé chez les patients traités par Permax® doit être signalé à Eli Lilly Canada ou à Santé Canada à l'une des adresses qui suivent.

Centre de relations avec la clientèle
Eli Lilly Canada Inc.
3650 Danforth Avenue
Toronto (Ontario) M1N 2E8
Numéro de téléphone sans frais : 1-888-545-5972
Numéro de télécopieur sans frais : 1-888-898-2961

Tout effet indésirable présumé peut aussi être signalé à l'organisme suivant :
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 téléc. : (613) 957-0335
Pour signaler un effet indésirable, les consommateurs et professionnels de la santé peuvent composer sans frais :
Tél. : 866-234-2345
Téléc. : 866-678-6789
cadrmp@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification des effets indésirables médicamenteux (EIM) et les Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments figurent sur le site Web de Santé Canada et dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

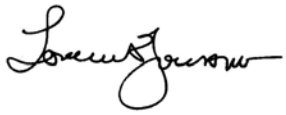
Pour toute autre question concernant ce communiqué, veuillez vous adresser à Santé Canada :
Direction des produits de santé commercialisés (DPSC)
Courriel : MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca
Tél. : (613) 954-6522
Télec. : (613) 952-7738

Vous retrouverez cette lettre sur le site Web de Santé Canada à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/index_f.html.

Nous vous remercions de l'attention que vous porterez à cet important avis concernant l'innocuité.

N'hésitez pas à contacter le Centre de relations avec la clientèle de Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 pour toute question au sujet de Permax.

Veuillez agréer l'assurance de notre considération distinguée.



Loren D. Grossman, MD, FRCPC, FACP
Vice-président, Recherche et développement
Eli Lilly Canada Inc.

PERMAX® est une marque déposée de Eli Lilly and Company.

Références :

1. Schade R, Andersohn F, Suissa S, *et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.

2. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, *et al.* Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.

3. Hanna PA, Ratkos L, Ondo WG, Jankovic J. Switching from pergolide to pramipexole in patients with Parkinson's disease. *J Neural Trans* 2001;108:63-70.

4. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: Is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999;52:1227-1229.

5. Canesi M, Antonini A, Mariani *CB, et al. An overnight switch to ropinirole therapy in patients with Parkinson's disease. J* Neural Transm 1999;106:925-929.

6. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord* 2004;19(11):1370-1374.

7. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: A review of the literature. *Clin Therapeut* 2006;28(1):1-12.