

**Renseignements importants en matière d'innocuité  
approuvés par Santé Canada concernant TEGRETOL\* (carbamazépine)**



Le 17 mars 2008

À l'attention des professionnels de la santé :

**Objet : Nouveaux renseignements sur l'innocuité de l'antiépileptique TEGRETOL\***

Docteur, Docteur, Madame, Monsieur,

Novartis Pharma Canada inc., après des discussions avec Santé Canada, souhaite vous faire part de nouveaux renseignements en matière d'innocuité, intégrés à la monographie de TEGRETOL\* (carbamazépine).

La monographie de TEGRETOL\* a été mise à jour; les renseignements en matière d'innocuité ci-après ont été incorporés à la section MISES EN GARDE :

- Des réactions cutanées graves et parfois mortelles, comprenant l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens-Johnson, reliées à l'utilisation de TEGRETOL\* ont été signalées. Lorsque les signes et les symptômes suggèrent une réaction cutanée grave, tel le syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, il faut interrompre immédiatement l'administration de TEGRETOL\* et envisager un autre traitement.
- Le risque de développer un syndrome de Stevens-Johnson ou une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse est présent chez tous les patients, mais ces réactions sont habituellement très rares. Toutefois, dans certains pays d'Asie, le risque serait, selon les estimations, quelque 10 fois plus élevé que dans les pays occidentaux.
- Des études portant sur de faibles échantillons de patients chinois de l'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre le risque d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et la présence de l'allèle HLA-B\*1502, une variante héréditaire du gène HLA-B.
- L'allèle HLA-B\*1502 se retrouve presque exclusivement chez les individus originaires d'Asie. Par conséquent, les médecins devraient envisager le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B\*1502 chez les patients génétiquement à risque. Le génotypage de l'allèle HLA-B\*1502 ne devrait jamais être considéré comme un substitut aux soins diligents et à la prise en charge adéquate du patient.
- Tant et aussi longtemps qu'on ne possédera pas plus d'information à ce sujet, l'emploi de TEGRETOL\* et d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse devrait être évité chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*1502.

Des études cas-témoins rétrospectives menées chez des patients chinois de l'ethnie Han ont mis en évidence un lien étroit entre l'apparition de ces réactions cutanées graves et la présence de l'allèle HLA-B\*1502, une variante héréditaire du gène HLA-B. La prévalence de cet allèle est négligeable chez les

populations caucasiennes d'Occident, de l'ordre de 5 à 10 % chez les chinois de l'ethnie Han et varie de moins de 1 % à plus de 15 % chez les populations asiatiques d'autres origines.

Les professionnels de la santé doivent également savoir que le dépistage par génotypage de l'allèle HLA-B\*1502 a des limites; ces limites comprennent notamment la possibilité que des réactions cutanées graves se produisent chez des patients ayant obtenu un résultat négatif à une épreuve de dépistage de l'allèle HLA-B\*1502, de plus, certains patients ayant obtenu un résultat positif à une épreuve de dépistage de l'allèle HLA-B\*1502 peuvent ne pas présenter de réactions cutanées graves. Il y a donc lieu de penser que la présence de cet allèle pourrait n'être qu'un des facteurs de risque de survenue de réactions cutanées graves. Par conséquent, le génotypage de l'allèle HLA-B\*1502 ne doit jamais se substituer aux soins diligents et à la prise en charge adéquate du patient.

Il faut par ailleurs se rappeler que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, le cas échéant, au cours des premiers mois suivant l'instauration du traitement par TEGRETOL\*, et ce chez plus de 90 % des sujets (de toutes origines). Il faut donc, lorsqu'un patient reçoit déjà un traitement par TEGRETOL\*, tenir compte de cet élément avant de décider de soumettre ce patient à un dépistage génétique.

Peu importe l'origine ethnique ou le génotype HLA-B\*1502, si des signes ou des symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave telle que le syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse apparaissent, il faut cesser immédiatement l'administration de TEGRETOL\*. Il faut aussi éviter l'emploi d'autres antiépileptiques associés au syndrome de Stevens-Johnson ou à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse chez les patients ayant présenté une réaction cutanée grave lors d'un traitement avec TEGRETOL\*.

TEGRETOL\* est indiqué dans le traitement de l'épilepsie, administré seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants. TEGRETOL\* est également indiqué dans le soulagement symptomatique de la névralgie du trijumeau, ainsi que dans le traitement de la manie aiguë ou en prophylaxie dans les troubles bipolaires (maniaco-dépressifs) qu'il soit utilisé en monothérapie ou conjointement avec le lithium.

La monographie de TEGRETOL\* a été mise à jour afin d'incorporer les renseignements se rapportant au lien existant entre la présence de l'allèle HLA-B\*1502 chez des patients d'origine asiatique et le risque de survenue de réactions cutanées graves potentiellement mortelles tels l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome de Stevens-Johnson. Veuillez consulter la monographie, accessible sur le site Web de Santé Canada, pour connaître toutes les modifications apportées aux renseignements thérapeutiques [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index_f.html).

Ces nouveaux renseignements en matière d'innocuité ont trait à TEGRETOL\* et à tout autre produit à base de carbamazépine vendu au Canada.

La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration, déterminés à partir des effets indésirables rapportés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé, sous-estiment généralement les risques associés aux traitements avec ces dits produits de santé. Tout effet indésirable grave ou imprévu survenant chez un patient recevant TEGRETOL\* doit être signalé à Novartis Pharma Canada inc. ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

Novartis Pharma Canada inc. 385, boul. Bouchard Dorval (Québec) H9S 1A9
---

Tél. : 1-800-363-8883 (service d'Information médicale)

**Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :**

Programme Canada Vigilance

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

[CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

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/dhp-mps/medeff/report-declaration/ar-ei\\_form\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/ar-ei_form_f.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei\\_guide-ldir\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html)

**Pour d'autres renseignements reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada à :**

Direction des produits de santé commercialisés

Courriel : [MHPD\\_DPSC@hc-sc.gc.ca](mailto:MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca)

Tél. : 613-954-6522 ou télécopieur : 613-952-7738

Si vous avez des questions ou avez besoin de plus amples renseignements sur l'emploi de TEGRETOL\*, veuillez téléphoner au service d'Information médicale de Novartis Pharma Canada inc., au 1-800-363-8883.

Veillez agréer, Docteur, Docteur, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

***Originale signée par***

Jean-Marie Leclerc, M.D., FRCP(C)

Chef, Affaires scientifiques, et vice-président, Affaires cliniques et réglementaires

<sup>Pr</sup>TEGRETOL\* est une marque déposée.

**Références :**

1. Chung WH, *et al.* Medical Genetics: a Marker for Stevens-Johnson Syndrome. *Nature* 2004; 428(6982):486.
2. Hung SI, *et al.* Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and Genomics* 2006;16(4):297-306.
3. Lonjou C, *et al.* A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *The Pharmacogenomics Journal* 2006;6(4):265-268.
4. Man CB, *et al.* Association between HLA-B\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48(5):1015-1018.