

Bilan 2015 du conditionnement : choix risqués des firmes et laxisme



Résumé

- Les 240 conditionnements examinés par *Prescrire* en 2015 n'ont révélé aucun nouveau progrès, mais ils exposent encore à divers dangers.
- Les évolutions positives du passé telles qu'une meilleure lisibilité des DCI, un meilleur niveau d'information et de pédagogie des notices récentes perdurent, mais elles ne sont pas assez appliquées et rarement rétroactives sur des médicaments anciens.
- Globalement, quantité de médicaments sont mal identifiables, leur préparation est peu ou pas sécurisée voire dangereuse, leur notice n'informe pas correctement. Et les procédés de sécurisation des médicaments au regard

des risques d'intoxication par des enfants sont globalement à repenser.

- Un sursaut des autorités est attendu, tant les signes de négligence sont frappants : le nombre grandissant de flacons-vrac de médicaments nouveaux ; l'absence d'application de lignes directrices sur la sécurité (présentations unitaires, dispositifs doseurs, etc.) ; l'extension des gammes "ombrelles" quand leurs dangers motivent au contraire leur disparition, dans l'intérêt des patients.
- Tout compte fait, les soignants et les patients doivent rester vigilants et notifier les dangers. Une initiative européenne d'ampleur sur le conditionnement est de plus en plus nécessaire.

Rev Prescrire 2016 ; 36 (389) : 218-224.

En 2015, *Prescrire* a examiné environ 240 conditionnements de médicaments de spécialités aussi bien anciennes que nouvelles.

La praticité est un élément important de la balance bénéfices-risques des médicaments. Selon qu'il est bien ou mal conçu, le conditionnement peut contribuer à la sécurité des soins, ou être cause de dangers. Il constitue parfois un critère de choix. Au fil des années, les analyses de conditionnements par *Prescrire* pointent des éléments de progrès, mais aussi quantité d'autres qui sont à l'origine de dangers (1à4). Quelle a été la situation en 2015 ?

Lisibilité de la DCI : encore beaucoup de progrès à faire

Lors d'un acte de soin médicamenteux, pouvoir identifier de manière claire la ou les substances contenues dans un médicament par leur dénomination commune internationale (DCI) est une exigence minimale pour éviter les erreurs. Les étiquetages des conditionnements (boîtes, plaquettes, flacons, seringues, etc.) sont censés aider les soignants et les patients à l'identification de la composition du médicament.

Aider les patients à reconnaître leurs médicaments. Divers procédés permettent de mettre en valeur la DCI de manière très lisible. L'absence de nom de fantaisie libère de l'espace pour valoriser la DCI. Ainsi, les spécialités pharmaceutiques dont le nom commercial comporte la DCI comme premier terme sont souvent associées en pratique à des étiquetages permettant une meilleure lisibilité des DCI. C'est le cas de nombreux génériques et de quelques autres médicaments (Kétoconazole HRA°, Noradrénaline Renaudin°). Et grossir les DCI par des caractères gras ou choisir un bon contraste les rend plus faciles à repérer, comme constaté avec le *ponatinib* (Iclusig°).

De ce point de vue, les conditionnements de type "portefeuille", où boîte et plaquette ne font qu'un, sont utiles par l'espace qu'ils offrent pour valoriser des mentions importantes telles que la DCI près des uni-

tés de prise, comme par exemple avec l'*enzalutamide* (Xtandi°).

Mais comme chaque année, l'examen de conditionnements de médicaments révèle aussi quantité d'étiquetages où les DCI sont dévalorisées par rapport aux noms commerciaux. Ainsi, par exemple, l'information des notices des spécialités à base de *métronidazole* (Flagyl°) a été complétée par des mentions pédagogiques sur les effets indésirables psychiques. Mais les DCI sont toujours aussi discrètes sur les étiquetages et particulièrement peu lisibles sur les plaquettes des comprimés.

Gammes "ombrelles" : confusions sans borne. En 2015, le pire en matière de difficulté de repérage des DCI est représenté par les gammes "ombrelles".

Une gamme "ombrelle" recouvre, sous un même nom commercial très visible, différents produits (médicaments, dispositifs médicaux, etc.) contenant diverses substances, dont l'intérêt thérapeutique et la dangerosité diffèrent. L'objectif, avant tout commercial, est de construire une notoriété autour d'une seule marque (Actifed°, Doli°, Fervex°, Humex°, Vicks°, etc.), déclinée en divers produits et usages.

En 2015, la gamme Doli° a été étendue à une nouvelle spécialité contenant du *paracétamol* et de la *phéniramine* (Doli État grippal°). Mais le nom commercial Doli°, très apparent, est utilisé pour d'autres spécialités contenant d'autres substances telles que la *pseudoéphédrine*, un vasoconstricteur à risques cardiovasculaires à écarter des soins, en particulier pendant la grossesse. En cas de confusion entre deux spécialités de cette gamme "ombrelle", le patient est exposé aux risques des substances que contient la spécialité achetée par erreur, sans finalement trop savoir ce qu'il ingère.

La nouvelle gamme "ombrelle" Fervex° décrite dans ce numéro page 183 en est un autre exemple.

Un autre risque du défaut d'identification de la (ou des) substance(s) est la prise d'un médicament d'une gamme "ombrelle", et la prise associée d'un autre médicament contenant la même substance. Cela expose le patient à une surdose.

Préparer la bonne dose du médicament : sauf exception, que d'embûches à éviter !

Une forme pharmaceutique (comprimés, liquides buvables multidoses, solutés injectables, etc.) et un conditionnement appropriés doivent permettre une préparation correcte de la dose du médicament à prendre.

En 2015, un exemple montre que cela est possible, même pour une forme buvable destinée aux nourrissons : le *propranolol* (Hemangioli°) a été autorisé dans le traitement des hémangiomes graves en solution buvable aromatisée, avec un dispositif doseur adapté, une seringue graduée en mg.

Il est possible de sécuriser les dosages unitaires de formes sèches pour répondre aux diverses situations d'utilisation d'un médicament (hôpital, domicile, école, voyage). Les présentations unitaires protègent chaque dose de médicament distinctement et informent par l'étiquetage des mentions utiles pour sécuriser les soins : DCI, dosage, forme pharmaceutique, nom commercial, date de péremption et numéro de lot. Les plaquettes unitaires du *dabigatran* (Pradaxa°) ou celles de la *bromocriptine* (Parlodel Inhibition de la lactation°) sont conformes à ce standard.

Des flacons-frac à la place des plaquettes : la situation empire.

En 2015 encore, nous avons constaté une quantité inquiétante de nouveaux médicaments proposés en flacons-frac, même avec des médicaments dangereux. Par exemple : les antitumoraux *idélalisib* (Zydelig°), *ponatinib* (Iclusig°), *régorafénib* (Stivarga°) ; des antiviraux tels que la *ribavirine* (Ribavox°), les associations *lédipasvir + sofosbuvir* (Harvoni°) et *dolutégravir + abacavir + lamivudine* (Triumeq°) ; l'antiépileptique *stiripentol* (Diacomit°).

Au fil des années, les flacons-frac s'imposent par rapport aux plaquettes, lesquelles présentent pourtant divers avantages : qualité de conservation et standard d'étiquetage sécurisant quand elles sont unitaires. Cette situation qui s'aggrave est un mauvais signe pour la sécurité des soins de la part de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui autorise ces ►►

► flacons-*vrac* tout en communiquant régulièrement sur sa stratégie de sécurisation des médicaments (a)(5).

Préparation complexe des doses : parfois avec des comprimés aussi. Il s'avère parfois complexe de préparer des médicaments injectables en raison d'étapes de reconstitution ou de dilution, comme avec le *défibrotide* (Defitelio[®]), l'*élosulfase alfa* (Vimizim[®]), le *siltuximab* (Sylvant[®]).

En 2015, un antitumoral, le *cabozantinib* (Cometriq[®]) a été autorisé pour la prescription d'une des 3 doses quotidiennes suivantes : 60 mg, 100 mg ou 140 mg. Mais la firme a prévu seulement deux dosages, des gélules à 20 mg ou 80 mg qu'elle a combinées de manière particulière dans des plaquettes de type portefeuille. Chaque plaquette comporte des rangées de 2 ou 4 gélules de l'un ou l'autre des deux dosages. La somme des dosages par rangée correspond à la dose quotidienne. Sur les boîtes figurent deux valeurs, celle des dosages des gélules (20 mg ou 80 mg) et celle de la dose quotidienne à administrer (60 mg, 100 mg ou 140 mg). Au final, le conditionnement du *cabozantinib* comporte un tel niveau de complexité que la préparation des doses nécessite de prévenir d'éventuelles erreurs de doses par des explications, un suivi, et un accompagnement.

Nouveaux rythmes d'administration : mieux alerter sur les étiquetages. Les rythmes inhabituels de prises exposent à des erreurs de dose. De tels risques sont connus avec, par exemple, les comprimés de *méthotrexate* à rythme hebdomadaire, pris par erreur quotidiennement (6).

Une spécialité à base d'*hydrocortisone* (Plenadren[®]) a été autorisée dans l'Union européenne sous forme de comprimés à libération prolongée en une prise par jour, alors que ce médicament se prend depuis longtemps en comprimé à libération non modifiée en 2 ou 3 prises quotidiennes. Sur les éléments de conditionnement transmis par la firme, rien n'informe de ce nouveau rythme d'administration.

En 2015, trois nouveaux dosages de *pasiréotide* (Signifor[®]) sont arrivés sur le marché, dont un dosage à 60 mg en injection intramusculaire

mensuelle pour le traitement de l'acromégalie. Ce médicament était déjà disponible en trois dosages, dont un à 0,6 mg en injection sous-cutanée quotidienne pour le traitement de la maladie de Cushing. Des éléments différencient ces deux séries de dosages, mais sans mention explicite sur les étiquetages (boîtes et plaquettes) pour distinguer les rythmes d'administration différents. Une confusion entre les dosages à 0,6 mg et 60 mg exposerait à une surdose d'un facteur 100.

À l'opposé, d'autres firmes ont fait le choix de mieux informer : une mention sur les boîtes des comprimés à libération prolongée du *tacrolimus* (Envarsus[®]) informe du rythme de prise (1 fois par jour), et aide à faire la différence avec les spécialités de *tacrolimus* en gélules à libération non modifiée à prendre 2 fois par jour.

Soigner un enfant sans spécialité adaptée : comment fait-on ?

Autre type de difficulté de préparation des doses : celui des médicaments pédiatriques inadaptés. Par exemple, dans le résumé des caractéristiques (RCP) de l'antiépileptique *stiripentol* (Diacomit[®]), les recommandations posologiques (en milligrammes par kilo de poids de l'enfant) ont été précisées, mais sans mise à jour technique correspondante des formes (gélules et poudres en sachets à dosages fixes) ni adaptation des conditionnements. Or, face à l'éventail des doses à préparer selon le poids des enfants, on dispose seulement de 2 dosages à 250 mg et 500 mg, sans aucun procédé ni dispositif doseur pour la préparation d'une dose intermédiaire. Faut-il faire préparer des fractions de poudre à l'hôpital ? Ou revient-il aux parents le risque de générer des erreurs de doses ?

De même, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'*évêrolimus* (Votobia[®]) a été étendue aux nourrissons à partir de 1 an. Mais seuls des dosages fixes sont proposés, alors que la dose à préparer dépend de la surface corporelle de l'enfant et des résultats du dosage de la concentration sanguine résiduelle. Qui plus est, le RCP et la notice proposent de disperser le comprimé dans de l'eau au sein d'une seringue graduée, ce

qui oblige à manipuler ce cytotoxique. Les habitudes d'utilisation d'une seringue graduée exposent à l'administration d'une fraction seulement de la suspension d'*évêrolimus* obtenue, option que le RCP ne mentionne pas.

Autre danger fréquent avec les formes buvables : celui des calculs de conversion des milligrammes de médicaments en millilitres de volume à mesurer, lorsque la boîte fournit un dispositif doseur gradué en millilitres et non en milligrammes. Ces calculs de conversion sont sources d'erreur (7).

Ainsi en 2015, pour les enfants, la *mercaptapurine* en suspension buvable (Xaluprine[®]) est plus pratique que les comprimés déjà sur le marché, mais il est dommage que la seringue soit graduée en millilitres de *mercaptapurine* plutôt qu'en milligrammes.

Attention avec les nouvelles concentrations d'insulines.

Le marché des insulines n'en finit pas de se compliquer : divers mélanges d'insulines, divers analogues d'insuline, divers modèles de stylos. S'est ajoutée à la confusion la mise sur le marché en 2015 d'une nouvelle concentration d'*insuline lispro* en stylo à 200 unités/ml (Humalog[®]), alors que les autres stylos d'insuline en France contenaient 100 unités par ml. Des mesures de minimisation des risques ont été prévues, mais cela reste une prise de risque. En cas de passage d'une *insuline* à 100 unités par ml vers l'*insuline* à 200 unités par ml, il importe d'expliquer au patient que chaque graduation unitaire des stylos délivre malgré ce changement la même dose, et qu'il ne faut pas diviser le nombre d'unités par deux. En 2016, le marché risque de se compliquer encore avec une *insuline glargine* (Toujeo[®]) à 300 unités par ml.

Notices : de nouveaux dangers à expliquer

Depuis une dizaine d'années, la qualité des notices des médicaments autorisés par procédure européenne d'AMM semble davantage bénéficier des tests de lisibilité par des groupes de patients. Leur niveau d'information et de pédagogie a nettement

Une très lente actualisation des notices de médicaments

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament évolue au fil du temps : découverte ou confirmation de risques parfois graves, ajout de données nouvelles, changement de modalité d'utilisation du médicament, etc. Des informations utiles pour les patients, qui doivent apparaître aussi sur la notice.

Le délai qui s'écoule entre l'officialisation par les autorités d'une nouvelle version d'une notice et sa présence dans la boîte du médicament est parfois de plusieurs mois. Mieux vaut donc expliquer aux patients où trouver la version à jour sur internet (1).

De la modification administrative à la boîte. La *bromocriptine* (Parlodol Inhibition de la lactation[®]) est autorisée dans l'Union européenne chez les femmes après l'accouchement pour freiner la montée laiteuse. Ce dérivé de l'ergot de seigle a des effets indésirables cardiovasculaires et neuropsychiques disproportionnés. L'Agence européenne du médicament (EMA) en a restreint l'indication, et l'a contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle le 30 octobre 2014 (2,3). L'Agence française des produits de santé (ANSM) a entériné ce changement le 29 janvier 2015. La nouvelle notice, avec la contre-indication, a ensuite été publiée au répertoire des RCP et notices du site internet de l'ANSM (4).

Le 18 décembre 2015, lorsque nous avons acheté une boîte (péremption en mai 2016) dans une officine située dans une agglomération à forte densité de population, qui la détenait en stock, la notice était encore celle de novembre 2013 (5). Une autre boîte commandée le même jour directement à un grossiste contenait la notice à jour. Autrement dit, 14 mois après la décision administrative, une boîte contenant l'ancienne version de la notice sans la contre-indication dans l'hypertension artérielle était toujours accessible légalement en officine.

Où se cache la dernière version de la notice ? En 2016, en France, la source la plus simple pour accéder aux notices est la Base de données publique des médicaments. Mais pour les médicaments autorisés par la Commission européenne (c'est-à-dire la majorité des nouvelles AMM), la Base publique renvoie directement sur le fichier de leur notice sans aucune date. En effet, au niveau du site internet de la Commission européenne d'où proviennent ces notices, la date est bien identifiable, mais en dehors du fichier.

Par exemple, au 2 février 2016, lorsqu'on recherche sur la Base publique la notice de l'*afatinib* (Giotrif[®]), le fichier (non daté) auquel elle renvoie est en fait la première version de la notice en ligne sur le site de la Commission européenne, datant du 25 septembre 2013 (6). Mais l'AMM a été plusieurs fois modifiée avec des variations dites majeures (qui correspondent souvent à des données cliniques), sans que la Commission ait publié de nouvelles versions. Au 7 janvier 2016, c'est sur le site de l'EMA qu'on retrouve la version la plus à jour de la notice de l'*afatinib* (novembre 2015) (a)(7).

En 2016 : besoin d'un signalement simple et sans délai des nouvelles notices. Les patients doivent avoir accès le plus rapidement possible aux nouvelles informations qui entraînent des modifications des notices. Les autorités de santé et les firmes doivent s'organiser pour que ces notices soient accessibles aussi vite que possible par les soignants et les patients. De ce point de vue, internet est un moyen intéressant, à condition de disposer d'une base de données exhaustive, à jour avec un délai minime, qui puisse signaler les nouveaux documents avec modifications apparentes.

©Prescrire

.....
a- En complément de ce texte, nous avons actualisé l'encadré "Savoir trouver une notice à jour sur internet et identifier la dernière version" sur notre site www.prescrire.org, détaillant les accès aux sources officielles sur internet des notices des médicaments du marché français fin 2015.

-
1- Prescrire Rédaction "Où trouver une notice à jour sur internet et comment identifier la dernière version" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (376) : 142-143.
2- Prescrire Rédaction "Bromocriptine et inhibition de la lactation : à éviter" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (376) : 99.
3- Commission européenne "Décision d'exécution de la Commission (...) concernant, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE (...) les autorisations de mise sur le marché de médicaments à usage humain contenant la substance active bromocriptine" + "Annexes" 30 octobre 2014 : 26 pages.
4- ANSM "Notice-Parlodol Inhibition de la lactation" 29 janvier 2015 : 7 pages.
5- ANSM + Meda "Notice boîte (achetée le 18 décembre 2015)-Parlodol[®] Inhibition de la lactation" Novembre 2013 + Janvier 2015 : 4 pages.
6- Commission européenne "Liste chronologique des variations au 8 janvier 2015 - Giotrif" : 2 pages.
7- EMA "EPAR-Onglet "Product information" au 2 février 2016-Giotrif" : 1 page.

progressé. Certaines sont remarquables comme celle du *propranolol* (Hemangioli[®]).

Autre exemple : l'AMM des spécialités à base de *métronidazole* (Flagyl[®]) a varié avec l'ajout des mentions d'effets indésirables psychiatriques. Cela s'est répercuté sur la notice de manière pédagogique.

Cet exemple montre que les notices des médicaments anciens peuvent et doivent évoluer en conformité avec les normes actuelles. Mais cela est rarement constaté : il

s'agit souvent d'ajout de termes d'effets indésirables sans explication ou, pire, certaines notices n'évoluent pas alors que de nouveaux risques sont connus. Deux exemples sont présentés ci-dessous.

Estrogènes vaginaux, risques à long terme. À l'occasion d'une synthèse sur les traitements de la sécheresse vaginale liée à la ménopause, nous avons examiné le conditionnement des spécialités à base d'estrogènes vaginaux non associés (*estriol* et

promestriène). Nous avons constaté le peu d'information dans les notices sur les risques de ces estrogènes, pourtant absorbés au niveau de la muqueuse vaginale : absence de mention des risques de thromboses, et de cancers du sein et de l'endomètre (8). La mention d'une contre-indication ►►

.....
a- Fin 2015, l'EMA a publié des bonnes pratiques de minimisation des risques d'erreurs médicamenteuses qui concernent notamment le conditionnement des médicaments (réf. 5).

► en cas de risque thrombotique veineux n'est pas suffisante pour informer sur ce risque.

Ces défauts d'information concernent des notices résultant d'anciennes AMM nationales des années 1980 et 1990 (Colpotrophine°, Gydrelle°, Physiogine°, Trophicrème°). Par contre, la notice d'une spécialité à base d'*estriol* (Blissel°), autorisée en 2010, est plus informative. Au chapitre des effets indésirables, figure la mention : « certains types de tumeurs comme le cancer de l'endomètre ou le cancer du sein ; caillots sanguins dans les veines ; crise cardiaque ou AVC » (9). Cela montre qu'il est possible de faire mieux à condition de penser à faire modifier l'information des notices obsolètes (lire aussi l'encadré page 221).

Esidrex° : une erreur corrigée, mais avec délai. En mars 2015, à la suite de signalements d'un participant à son programme *Médicaments en Questions*, *Prescrire* a informé l'Agence française du médicament (ANSM) d'une erreur au niveau de la notice de l'*hydrochlorothiazide* (Esidrex°), un diurétique hypokaliémiant (10,11). La firme commercialisant Esidrex° aurait aussi demandé la correction de la notice quelques années plus tôt : au chapitre des contre-indications, la notice déconseillait l'*hydrochlorothiazide* en cas d'hyperkaliémie, ce qui semblait suggérer à tort que l'*hydrochlorothiazide* serait hyperkaliémiant (lire aussi page 229).

La notice et le RCP ont été modifiés en date du 18 janvier 2016 et mis en ligne sur le site de l'Agence le 29 janvier.

Risque d'ingestion massive par des enfants : des moyens d'action à repenser

Chaque année, *Prescrire* constate que des médicaments contenant des doses dangereuses ou toxiques sont conditionnés sans aucun système de sécurité, bien que destinés à être stockés dans les foyers où des enfants risquent de les manipuler à l'insu de leur entourage. En 2015, nous avons ainsi relevé que les flacons des psychotropes

hydroxyzine (Atarax°) et *témazépam* 20 mg (Normison°) et celui du *stiripentol* (Diacomit°) sont sans bouchon-sécurité. Ces conditionnements n'auraient pas dû être autorisés.

Sécuriser les médicaments mais pas seulement les flacons. Comme chaque année, les plaquettes unitaires de comprimés ou gélules recouvertes d'un film-sécurité sont rares. Pour la voie orale, nous n'en avons vu aucune sur les 240 conditionnements de médicaments que nous avons examinés en 2015. Pourtant, non seulement les présentations unitaires en plaquettes sont un standard de qualité des soins, mais les moyens techniques pour les sécuriser sont connus depuis longtemps (3).

En 2014, *Prescrire* a attribué une Palme du conditionnement au premier tube examiné muni d'un bouchon-sécurité, en l'occurrence la *brimonidine* en gel cutané (Mirvaso°). Des cas graves d'ingestion par des enfants étaient survenus. En 2015, une autre firme a mis sur le marché un collyre de *brimonidine* + *brinzolamide* (Simbrinza°). La notice de ce collyre mentionne bien les risques toxiques en cas d'ingestion par un enfant, mais l'action de la firme et des agences n'a pas été jusqu'à l'ajout d'un système de sécurité (12).

Rendre les conditionnements attractifs pour les enfants aggrave le risque d'ingestion accidentelle. Ainsi, l'association à base de *paracétamol* + *phéniramine* (Doli État grippal°) est une poudre fruitée et acidulée, comme un bonbon. Elle contient des doses de *paracétamol* hépatotoxiques pour un jeune enfant. La boîte s'ouvre sans résistance et les sachets se déchirent à la main. Il existe pourtant bien des procédés pour sécuriser les boîtes et fabriquer des sachets qui nécessitent un outil pour leur ouverture.

Des agences trop peu exigeantes = une cause de médiocrité et de dangers

Les objectifs marketing des firmes pharmaceutiques ou leur recherche du moindre coût de fabrication vont souvent à l'encontre de la qualité des conditionnements. En matière de conditionnement, les firmes

appliquent les exigences réglementaires du titre V "Étiquetages et notice" de la Directive européenne sur les médicaments (2001/83/CE) (2). Ces dispositions sont intéressantes mais trop peu précises pour garantir de bons conditionnements. En pratique, il ressort des analyses de milliers de conditionnements que les firmes ont une marge de manœuvre conséquente déterminant la qualité des conditionnements ou leurs dangers : flacons-*vrac* ou plaquettes ? Présentations unitaires ou multidoses ? Précision et qualité du dispositif doseur ? Seringue graduée en milligrammes de médicament ou en millilitres de solution ? Choix de valoriser le nom commercial et moins la DCI ou l'inverse ? Quel niveau de sécurisation du médicament au regard des risques d'ingestion toxique par un enfant ? Les réponses à toutes ces questions sont avant tout entre les mains des firmes.

Des agences trop souples ou qui ont d'autres priorités ? Les agences sont peu exigeantes d'une manière générale sur la qualité scientifique des dossiers d'évaluation des médicaments et cela touche aussi les conditionnements. Elles ont pourtant un rôle à jouer pour l'application la plus exigeante de la Directive 2001/83/CE en établissant des recommandations protectrices pour les patients (2).

Lorsque des recommandations existent, les agences sont plus ou moins exigeantes sur leur application. Par exemple, les lignes directrices (alias guidelines) de la Commission européenne de 2009 sur les étiquetages recommandent que les DCI soient autant valorisées que les noms commerciaux. Ces recommandations sont très rarement appliquées, hormis sur les médicaments génériques. Et on attend toujours de l'ANSM qu'elle diffuse le cahier des charges des présentations unitaires annoncé en 2008, ainsi que ses recommandations sur les dispositifs doseurs amorcés en 2012.

En 2015, un exemple caricatural reflète le peu d'attention porté par les autorités aux aspects techniques des médicaments. En France, la firme commercialisant l'*aciclovir* buvable à 200 mg/5 ml (Zovirax°) a dû changer

Notice Harvoni° (sofosbuvir + lédipasvir) : quasi-absence d'information sur les effets indésirables

Lors de notre examen du conditionnement de la spécialité Harvoni° (*lédipasvir* + *sofosbuvir*, une association à doses fixes de deux antiviraux de l'hépatite C), nous avons constaté le peu d'information de la notice sur les effets indésirables. De sa première version à la plus récente datant de décembre 2015, la notice d'Harvoni° mentionne de manière étonnante seulement deux effets indésirables : « *fatigue* » et « *maux de tête* » (1).

Le flou des effets indésirables du sofosbuvir. Le *sofosbuvir* non associé a été autorisé en janvier 2014 sous le nom de Sovaldi°. Lors de notre évaluation initiale du dossier, nous avons souligné combien les principales données d'effets indésirables s'avéraient difficiles à interpréter à partir des essais cliniques disponibles, faute d'une évaluation adaptée (2). La notice européenne de Sovaldi° mentionne les effets indésirables d'un traitement à base de *sofosbuvir* et de *ribavirine* avec ou sans *peginterféron*, et non du *sofosbuvir* seul (3).

Cependant, des données animales chez des rats et des chiens ayant reçu du *sofosbuvir* à hautes doses montrent un potentiel de toxicité hématologique, hépatique, digestive et cardiaque (1). Cette information, connue de l'Agence européenne du médicament (EMA), n'apparaît pas dans la notice européenne de Sovaldi° (2). La notice comporte bien le triangle noir inversé qui signale, comme pour tout nouveau médicament, que les connaissances sur leurs effets indésirables sont limitées (2). Mais cette signalisation n'est généralement explicitée par aucune information supplémentaire sur les risques particuliers à surveiller. Pourtant, il n'est pas rare que des risques suspectés avec des médicaments deviennent ensuite des risques validés et mentionnés au chapitre des effets indésirables.

Par ailleurs, le RCP étatsunien de Sovaldi° incite aussi à surveiller la toxicité pancréatique du *sofosbuvir* en raison d'augmentations de la lipasémie chez certains patients (4).

Notice de sofosbuvir + lédipasvir : les effets indésirables passés à la trappe. Ces informations ne sont pas non plus mentionnées dans la notice de l'association à doses fixes *sofosbuvir* + *lédipasvir*, qui informe seulement de cas de fatigue et de maux de tête (1).

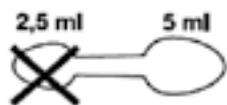
Le dossier d'évaluation comporte pourtant un essai comparatif randomisé ("Sirius"), qui permet de cerner quelques effets indésirables de l'association *sofosbuvir* + *lédipasvir* (5). De cet essai, ressortent divers autres effets indésirables préoccupants : troubles du sommeil, atteintes pancréatiques, hypertension artérielle, toux et dyspnées. Des élévations de l'activité de la créatine kinase posent la question de risques musculaires. Des données précliniques ont montré une accumulation du *lédipasvir* dans l'uvée, avec iris pigmenté (5).

Une notice doit protéger les patients. La notice est un élément qui contribue particulièrement à la sécurité des patients. La notice de l'association *sofosbuvir* + *lédipasvir* ne remplit pas cet objectif et l'EMA, trop laxiste, aurait dû exiger une information qui protège les patients et les oriente dans la surveillance des effets indésirables. La notice d'Harvoni° n'aurait pas dû être autorisée en l'état.

©Prescrire

-
- 1- Commission européenne "Liste chronologique des variations au 7 janvier 2016 + notices du 17 novembre 2014 et du 18 décembre 2015-Harvoni" : 15 pages.
 - 2- Prescrire Rédaction "sofosbuvir-Sovaldi°. Actif sur le virus de l'hépatite C, mais une évaluation clinique incomplète" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (372) : 726-732 + **35** (378) 242.
 - 3- Commission européenne "Liste chronologique des variations au 7 janvier 2016 + notices du 16 janvier 2014 et du 27 mai 2015-Sovaldi" : 14 pages.
 - 4- US FDA "Prescribing information-Sovaldi" 6 décembre 2013 : 30 pages.
 - 5- Prescrire Rédaction "lédipasvir + sofosbuvir-Harvoni°. Une avancée contre le virus de l'hépatite C de génotype 1, malgré des incertitudes" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (384) : 732-738.

le modèle de dispositif doseur fourni dans la boîte. Elle en a choisi un nouveau, une double cuillère à 5 ml et 2,5 ml, inadaptée aux doses recommandées selon le RCP (5 ml et 10 ml). Plutôt que de fournir un dispositif doseur approprié, la firme et l'ANSM ont mentionné l'inadaptation de la double cuillère dans le RCP et la notice, et l'ont illustrée par le schéma ci-dessous (13).



Début 2016, les agences du médicament n'anticipent pas assez les

risques liés aux conditionnements inadaptés, et exigent peu d'études complémentaires qui inciteraient les firmes à améliorer leur développement. L'analyse des conditionnements ne semble pas méthodique. Quels dosages ? Besoin de dosages fixes en comprimés ou d'une forme multidoses buvable pour ajuster ? Quel type de dispositif-doseur ? Quel type d'information apporter dans les notices en dehors de l'analyse des tests de lisibilité ?

Le cas de la notice du *lédipasvir* + *sofosbuvir* (Harvoni°) pose à cet égard de nombreuses questions (lire l'encadré ci-dessus).

Une vérification véritable des maquettes du conditionnement

avant l'AMM éviterait de grossières aberrations. Ainsi, en 2014, *Prescrire* a attribué un Carton rouge du conditionnement aux sachets de *dextrométhorphan* (Surbronc°) en raison de l'illustration d'un personnage buvant cul sec avec mention « *arôme citron-punch* » banalisant cet antitussif opioïde parfois détourné de son usage. En 2015, la mention de l'arôme a été supprimée par la firme (14).

Peu de moyens alloués à l'amélioration des anciens conditionnements. À l'occasion de variations importantes d'AMM, ou même de réévaluations européennes ou nationales, les conditionnements sont ►►

► peu ou pas améliorés alors que l'occasion s'y prêterait. Par exemple, les conditionnements du *métronidazole* (Flagyl[®]) n'ont pas évolué en présentation unitaire avec valorisation de la DCI ou par la présence d'une seringue orale dans le flacon, malgré une variation d'AMM majeure. La contenance de la boîte d'*étifoxine* (Stresam[®]) n'a pas été revue à la baisse malgré une réévaluation par l'ANSM. La réévaluation des benzodiazépines par la Haute autorité de santé (HAS) aurait pu inspirer une réflexion sur leur conditionnement, avec notamment la mise sur le marché de plaquettes unitaires sécurisées de quelques doses seulement, pour les insomnies occasionnelles.

Les notices d'anciennes AMM devenues obsolètes pourraient évoluer favorablement lors d'AMM plus récentes accordées avec la même substance, et pour lesquelles la notice est à jour des données sur les risques. Par exemple, si le niveau d'information de la notice de l'*estriol* (Blissel[®]) était imposé aux firmes qui détiennent les anciennes AMM d'*estriol* vaginaux, les femmes seraient mieux informées.

Soignants et patients : examiner les conditionnements, et davantage notifier

Les soignants peuvent agir pour éviter les erreurs : en examinant de façon critique les conditionnements, en acquérant le "réflexe conditionnement" lors de leurs choix thérapeutiques et lors de l'analyse d'un effet indésirable, et en notifiant toutes les erreurs avec précision, au Guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM ou aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), y compris en signalant les dangers détectés même en l'absence d'erreurs avérées : ressemblances au sein d'une gamme, libellés de dosages ambigus sur les étiquetages, dispositifs doseurs inadaptés, modalités de préparation complexes, risques "en cas de déconditionnement", manques de certaines informations dans des notices.

Devant l'ampleur du besoin, à quand une grande initiative européenne sur le conditionnement des médicaments, afin que les autorités et les firmes s'engagent sur un projet stratégique de sécurisation ?

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Praticité des médicaments : des progrès souvent discrets" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (382) : 577-579.
- 2- Prescrire Rédaction "Praticité et conditionnement : des progrès tangibles" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (382) : 624-629.
- 3- Prescrire Rédaction "Bilan 2014 du conditionnement des médicaments : les autorités doivent orienter vers plus de progrès" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (376) : 137-143.
- 4- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments. Un élément du choix d'un traitement" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 577-579.
- 5- EMA "Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors" 18 novembre 2015 : 41 pages.
- 6- Prescrire Rédaction "Surdose mortelle de méthotrexate" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (352) : 101.
- 7- Prescrire Rédaction "Oxcarbazépine : erreurs de doses" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 108.
- 8- ANSM "Notices-Colpotrophine" 3 avril 2015 + "Notice-Gydrelle" 17 juillet 2013 + "Notices-Physiogine" 16 mai 2014 + "Notice-Trophicrème" 18 septembre 2015 : 28 pages.
- 9- ANSM "Notice-Blissel" 27 septembre 2012 : 8 pages.
- 10- ANSM "Notice-Esidrex[®]" 8 novembre 2011 : 5 pages.
- 11- Prescrire Rédaction "Notice Esidrex[®] (hydrochlorothiazide)" Lettre à l'ANSM 18 mars 2015 + ANSM courriel à Prescrire 2 avril + 6 juillet 2015 : 3 pages.
- 12- ANSM "Notice-Simbrinza" 29 mai 2015 : 9 pages.
- 13- ANSM "Notice-Zovirax" 24 juin 2015 : 6 pages.
- 14- Boehringer Ingelheim "Surbronc toux sèche" Courriel à Prescrire 19 novembre 2015 : 1 page.

www.prescrire.org **CONTENUS ABONNÉS**

Savoir trouver une notice à jour sur internet et identifier la dernière version

sur www.prescrire.org, dans la **Bibliothèque électronique Prescrire** actualisée plusieurs fois par an, et sur demande à Prescrire.



Système documentaire Prescrire Service Références

Les documents portés en référence des textes de *Prescrire* des 5 dernières années sont disponibles pour les abonnés, sur demande.

Pour en obtenir la photocopie, vous pouvez passer vos commandes en précisant la(les) page(s) et le(s) numéro(s) de *Prescrire* concernés, ainsi que les numéros des références désirées (le libellé complet des références est facultatif).

Tarif (taxes, port et droit de copie inclus) : 0,55 € par page pour les abonnés Prescrire (minimum de facturation : 7 €).

Prescrire - Service Références
83 bd Voltaire - 75558 Paris Cedex 11
FRANCE

Fax : (33) (0) 1 49 23 76 48 - Courriel : relationsabonnes@prescrire.org
Site internet : www.prescrire.org