

Par courriel

À : Guichet des erreurs médicamenteuses de l'ANSM

Cc : Dominique Maraninchi (Direction Générale, Directeur Général)

Cc : François Hebert (Direction Générale, Directeur Général Adjoint chargé des opérations)

Cc : Évelyne Falip (Direction de la Surveillance, Directrice)

Cc : Carole le Saulnier (Direction des Affaires Juridiques et Réglementaires, Directrice)

Cc : Mélanie Cailleret (Direction Générale, Chef de Cabinet)

Paris, le 5 septembre 2013

Recommandations de l'Agence française du médicament (ANSM) relatives aux dispositifs doseurs des formes buvables : une initiative bienvenue

Réponse de Prescrire à l'enquête publique de l'ANSM sur son "Projet de Recommandations relatives aux dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses"

Madame, Monsieur,

Le conditionnement est un élément important de la balance bénéfices-risques d'un médicament (1à4). Les analyses de conditionnements réalisées par l'équipe *Prescrire* depuis 30 ans sur plus de 5 000 spécialités montrent que cet aspect est trop souvent négligé, ce qui expose les patients à des dangers pourtant évitables.

Des lignes directrices nationales ou européennes constitueraient un levier pour renforcer la qualité et la sécurité des conditionnements. Parmi les éléments préoccupants sur les conditionnements, les dispositifs doseurs, en particulier la qualité et la précision de ceux destinés aux formes buvables, constituent un enjeu prioritaire (5,6).

Privilégier les formes unitaires. Les formes buvables unitaires (solutions ou suspensions en sachets, comprimés orodispersibles) sont des options de 1^{er} choix pour garantir la précision des doses à administrer et réduire les risques d'erreur lors de leur préparation (5). Il convient donc d'abord d'encourager ce type d'option plutôt que le développement de formes multidoses avec dispositif doseur, si l'on peut s'en affranchir.

Quelques principes pour minimiser les risques des dispositifs doseurs. Pour autant, les formes multidoses restent parfois la meilleure option, quand il est indispensable d'ajuster précisément les doses et quand le nombre de dosages unitaires requis serait trop important, comme c'est le cas souvent avec les médicaments destinés aux enfants.

Quelques principes nous paraissent pouvoir éviter le recours à des dispositifs doseurs inadaptés, dont les choix sont souvent guidés par la recherche du moindre coût :

- éviter l'usage des cuillères domestiques pour administrer les médicaments, en recommandant la présence systématique d'un dispositif doseur adapté ;
- écarter les compte-gouttes, qui sont trop imprécis (8,9) ;
- écarter les gobelets doseurs, sources de surdoses (10,11) ;
- prendre en compte les risques inhérents aux calculs de conversion des milligrammes prescrits en millilitres à mesurer par des dispositifs doseurs gradués en mL (12 à 20) ;
- prendre en compte aussi la dangerosité des dispositifs doseurs comportant 2 échelles de graduation, sources de confusion (21) ;
- éliminer les graduations superflues, sources de surdoses ou de sous-doses (25,26).

Certains dispositifs doseurs posent des problèmes particuliers dont les dangers potentiels sont à cerner au cas par cas :

- les graduations difficilement lisibles, comme c'était le cas des seringues orales des flacons Primpéran^o pédiatrique (a) ;
- les pipettes graduées en kg de poids corporel ont des limites dont il faut évaluer les conséquences, notamment l'impossibilité d'adapter précisément la dose en mg si nécessaire pour un patient donné (20, 22,23) ;
- l'apparition de nouveaux risques liés à l'apparition d'un nouveau type de dispositif doseur est à prévoir, comme par exemple avec les pompes doseuses à amorçage (24) ;
- des associations complexes dans le conditionnement de dispositifs doseurs avec d'autres dispositifs pour la préparation ou l'administration (27,28).

Dans certains cas, il est utile d'étudier comparativement les dispositifs doseurs de plusieurs médicaments similaires. Par exemple, récemment deux spécialités de *paracétamol* buvable ont été commercialisées en France sous le même nom (Dolstic^o) mais avec des dispositifs doseurs forts différents selon les tranches d'âges d'enfants concernés, ce qui expose à des erreurs de doses (29).

Il faut aussi veiller à la cohérence entre les dispositifs doseurs et les explications sur leur maniement au sein des notices, ainsi qu'à l'adéquation entre les mentions de dosages apposées sur les étiquetages, les distorsions étant parfois sources de dangers (24,30).

Les noms commerciaux, qui incluent une mention de dosage, obéissent à des lignes directrices, mais celles-ci n'ont pas du tout été pensées pour la prévention des erreurs médicamenteuses (9,24,30,31,32).

Prescrire a identifié de nombreux dispositifs doseurs dangereux, surtout pour les enfants et les soins psychiatriques (3, 33,34). Dans les Palmarès *Prescrire* du conditionnement, on trouve régulièrement des spécialités qui ont fait l'objet d'un Carton rouge du conditionnement en raison notamment d'un dispositif doseur alors dangereux : *vaccin rotavirus* - Rotarix^o (35) ; *éthosuximide* (Zarontin^o sirop) (11) ; *Ebixa^o solution*, avec pompe doseuse (*mémantine*) (9,24) ; *Keppra^o solutions pour enfants* (*lévétiracétam*) (15) ; *Cozaar^o buvable* (*losartan*) (28).

L'enquête diligentée par l'Agence française des produits de santé (ANSM) sur les dispositifs doseurs des formes buvables, sur la base du projet initié par le Groupe de travail erreurs médicamenteuses de l'Agence, est donc bienvenue (36,37). D'autant que les lignes directrices

européennes sont insuffisantes sur le sujet. En particulier, celles toutes récentes relatives au développement des médicaments destinés aux enfants sont particulièrement indigentes sur l'aspect sécurité des conditionnements (38). Un standard national peut aussi servir de référence au niveau européen, ou constituer une solide base pour un référentiel européen.

Œuvrer à l'amélioration des conditionnements destinés aux enfants et aux soins psychiatriques : une priorité de santé publique. *Prescrire* a participé à plusieurs consultations relatives à la sécurité des conditionnements. Les principales contributions et propositions d'amélioration, sont référencées ci-dessous et jointes à notre réponse. Nous avons aussi référencé plusieurs textes issus de *Prescrire* en relation avec le sujet. Nous joignons ces textes afin que vous y trouviez des informations détaillées sur les exemples illustrant les dangers précités. Et nous répondons point par point aux recommandations de l'Agence en annexe de ce document.

Dans l'ensemble, les recommandations de l'Agence en consultation nous ont paru bénéfiques. Elles méritent toutefois d'être étoffées ou complétées : nous avons ajouté quelques recommandations supplémentaires : 0, 1 bis, 5 bis, 11 bis et 15 bis. En outre, ces recommandations gagneraient à être accompagnées de lignes directrices précises et spécifiques à chaque type de dispositif doseur (seringue orale, pompe doseuse, compte-gouttes, gobelets, cuillère plastique), aux différents modes de graduation (mg, mL, gouttes, kg de poids corporel, etc.), en expliquant le vocabulaire à employer et les termes à éviter. Cela permettrait de mettre en relief leurs avantages et leurs limites, de guider les firmes vers des choix appropriés (b).

En somme, le travail effectué par l'équipe *Prescrire* sur le repérage et l'analyse de conditionnements dangereux recoupe le constat du Groupe de travail erreurs médicamenteuses de l'Agence : les soins aux enfants et les soins psychiatriques sont les domaines où des progrès sont particulièrement nécessaires (3,7,8,9,11à31,33à35). *Prescrire* encourage l'ANSM à ouvrir un chantier pour l'amélioration des conditionnements dans ces deux domaines et à communiquer largement sur ses travaux à destination des soignants, des patients, ainsi que des autres acteurs de la régulation des médicaments en Europe, aux Etats-Unis d'Amérique, etc. Il nous paraît utile que d'autres agences nationales de l'Union européenne soient associées à ce projet. Ces lignes directrices nationales ou internationales relatives aux conditionnements viendraient notamment compenser l'insuffisance d'attention et d'exigence de l'Agence européenne du médicament en matière de qualité du conditionnement des médicaments destinés aux enfants (38).

Les patients et les soignants ont beaucoup à gagner aux initiatives qui permettent de prévenir certains dangers des médicaments.

Bien cordialement,

Pour l'équipe *Prescrire* :

Bruno Toussaint
Directeur éditorial



a- Les formes buvables pédiatriques Pimpéran° ont été retirées du marché à la suite d'une réévaluation européenne des données pédiatriques (réf. 39,40).

- 25-** Prescrire Rédaction "Vitamine K1 et nourrissons : effort d'information, mais conditionnement risqué" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (337) : 823.
- 26-** Prescrire Rédaction "Sildénafil buvable : trop d'effets indésirables graves" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (352) : 109.
- 27-** Prescrire Rédaction "Valsartan buvable : biodisponibilité différente des comprimés et un dispositif doseur à améliorer" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338) : 181.
- 28-** Prescrire Rédaction "Losartan buvable : bienvenu pour certains enfants mais d'accès restreint par le coût, dommage !" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (329) : 181.
- 29-** Prescrire Rédaction "Paracétamol buvable à 10 % Dolstic° : gare aux surdoses" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (359) : 648-649.
- 30-** Prescrire Rédaction "Kaletra° buvable : modification d'un étiquetage ambigu" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 17.
- 31-** Prescrire Rédaction "Loxapac° buvable : ne pas mélanger gouttes, mg et ml" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (254) : 716-2.
- 32-** Prescrire Rédaction "Prescrire's comments on QRD Recommendations EMEA/208304/2009 Preventing errors related to the expression of strength on drug packaging" 28 mai 2009 : 4 pages.
- 33-** Prescrire Rédaction "Administration des médicaments aux enfants : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 834.
- 34-** Prescrire Rédaction "Zidovudine : surdoses" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 23.
- 35-** Prescrire Rédaction "Rotarix° : prêt à l'emploi mais toujours un aspect de seringue" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (347) : 663.
- 36-** ANSM "PROJET : Recommandations relatives aux dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses (hors produits homéopathiques)" 31 juillet 2013 : 2 pages.
- 37-** ANSM "Groupe de travail erreurs médicamenteuses – Compte rendu de la réunion du 22 mars 2013" 25 avril 2013 : 11 pages.
- 38-** EMA "Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use" 1er août 2013 : 24 pages.
- 39-** Prescrire Rédaction "Primpéran° buvable pédiatrique : nouveaux conditionnements mais des risques d'accidents" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (328) : 103.
- 40-** Prescrire Rédaction "Métoclopramide : contre-indiqué chez les enfants, et informations renforcées chez les adultes" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (345) : 507-508.
- 41-** Prescrire Rédaction "Termes et expressions relatifs aux conditionnements des spécialités (extraits des conventions de l'Atelier conditionnements Prescrire)" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (280) : 150-151.

Annexe : Réponse point par point de Prescrire à l'enquête publique de l'ANSM sur son "Projet de Recommandations relatives aux dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses"

N° de la recommandation	Version proposée par l'ANSM	Version proposée par Prescrire	Commentaire
0		<p>Lorsqu'un soin médicamenteux appelle, après réflexion appropriée, l'usage d'une forme buvable, le demandeur doit étudier en priorité la possibilité de développer des formes unitaires (formes liquides en sachets ou en cupules, comprimés orodispersibles).</p> <p>Si le choix s'oriente vers des gélules, la possibilité d'ouvrir les gélules et d'en mélanger le contenu à de la nourriture sans modifier les effets du médicament, doit être systématiquement étudiée, en tenant compte des conséquences en termes de risque d'erreurs lors de la préparation et de la saveur obtenue après mélange. Des conseils de mélange à de la nourriture et les types d'aliments permis doivent figurer au sein des Résumés des caractéristiques et des notices.</p>	<p>Le choix d'une forme buvable doit être soutenu par une étude appropriée la justifiant au regard de déterminants cliniques : le patient, la situation clinique, le médicament, les risques éventuels des excipients. Lorsqu'ils sont indispensables, les dispositifs doseurs sont des éléments de conditionnement qui s'avèrent complexes en pratique, et donc constituent un facteur de risque d'erreurs. Lorsque c'est possible, mieux vaut d'abord encourager le développement de formes buvables unitaires prêtes à l'emploi, l'ajustement des doses n'étant pas toujours un élément pertinent au regard du médicament, de son indication et de la population concernée. Par exemple, en automédication, la plupart des antitussifs destinés aux adultes sont disponibles en flacons multidoses accompagnés de gobelets, doseurs qui s'avèrent les plus imprécis ou à risque de surdose (10). Or la variété des doses pertinentes est réduite pour les adultes. Des sachets unitaires conviendraient mieux.</p>
1	<p>Un ou plusieurs dispositif(s) d'administration doi(ven)t être fourni(s) pour tous les médicaments présentés sous forme buvables en conditionnement multidoses (hors produits homéopathiques).</p>	<p>Lorsqu'une forme buvable multidoses s'avère utile, le demandeur doit proposer un Plan détaillé de conception d'un ou de plusieurs dispositifs doseurs adaptés (Plan détaillé pour les Dispositifs Doseurs - PDD). En effet, il peut s'avérer parfois nécessaire d'envisager plusieurs dispositifs doseurs (voir recommandations n° 2). L'absence de dispositif doseur, appelant l'usage de cuillères domestiques, est source d'imprécisions (préparation de sous-doses ou surdoses).</p>	<p>Devant la diversité des dispositifs doseurs, mieux vaut d'emblée recommander que les dispositifs soient "adaptés", après une étude de praticité et d'analyse des risques. Les firmes pharmaceutiques tendent logiquement à choisir les modèles de dispositifs doseurs les moins coûteux, c'est-à-dire ceux fabriqués à grande échelle : cuillère-mesure plastique, gobelets, graduations en millilitres, mais ce ne sont pas forcément les plus sûrs pour les patients.</p>

1 bis		<p>Les formes buvables étant liquides, le risque d'erreur d'administration par injection doit être pris en compte, surtout si ce dispositif doseur à un aspect de seringues pour injection rappelant cette voie d'administration. Les embouts Luer conçus pour la fixation d'une aiguille sont à proscrire. Les embouts non Luer doivent faire l'objet d'un test de fixation avec plusieurs modèles d'aiguilles pour injection, test démontrant l'impossibilité de fixer de telles aiguilles.</p>	<p>Les seringues orales comportent le plus souvent un embout non Luer mais on peut parfois, en forçant, y fixer une aiguille complètement (<i>vaccin rotavirus</i> - Rotarix° (35)). Lors de nos tests, nous avons constaté des différences dans la flexibilité des embases d'aiguilles à injection selon le modèle (certaines pouvant se fixer plus facilement en forçant sur un embout non Luer). Par conséquent, nous testons la fixation d'aiguilles de 3 modèles sur les embouts non Luer des seringues orales. Plus rarement, nous constatons un embout Luer, c'est-à-dire une seringue pour injection et non pour administration orale, comme dans Dolstic° flacon de 60 ml (paracétamol à 10 % commercialisé en France en juin 2013 (29)).</p>
2	<p>Si plusieurs dispositifs d'administrations sont nécessaires au vu de la posologie, plusieurs présentations doivent être fournies afin d'éviter la présence dans un même conditionnement de dispositifs d'administrations différents.</p>	<p>Si plusieurs dispositifs doseurs sont nécessaires au vu de la posologie, plusieurs présentations doivent être fournies afin d'éviter la présence dans un même conditionnement de dispositifs doseurs différents. Le demandeur doit alors proposer au sein du PDD les éléments de conditionnement qui renforceront la distinction entre les différentes spécialités de la gamme : code couleur appliquée sur les étiquetages voire sur les dispositifs doseurs (par exemple le piston de la seringue orale). Au sein d'une même gamme, la présence de dispositifs doseurs de natures différentes doit être évitée (par exemple, une seringue et un compte-gouttes).</p>	<p>Au fil des 16 propositions, il ressort une confusion entre les notions de dispositifs doseurs et dispositifs pour l'administration. L'Agence devrait clarifier ces notions et assortir ses recommandations d'un glossaire (41). Le développement de plusieurs présentations, par exemple par tranches d'âges, assorties chacune d'un dispositif doseur spécifique, est parfois utile. Mais cela crée des gammes regroupant des spécialités qui peuvent être confondues (15). Il faut donc renforcer les éléments de distinction entre ces spécialités. Il faut proscrire les notices communes au sein de ces gammes qui sont sources de confusion. Par exemple celle de la forme buvable de <i>lévétiracétam</i>-Keppra° (15), parce que les spécialités qui la composent ne se distinguent pas assez et n'informent pas suffisamment des tranches d'âges sur les étiquetages. La face intérieure des boîtes, celle qui apparaît lorsqu'on ouvre la boîte, peut servir à avertir par l'inscription d'une mention telle que "Attention, avez-vous bien vérifié qu'il s'agit du bon dosage pour votre enfant ?".</p>

3	La dénomination de la spécialité doit être apposée sur le ou les dispositif(s) d'administration (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique). Des dérogations pourront être accordées lorsque la taille du dispositif ne permet pas l'inscription de l'ensemble des mentions.	La dénomination de la spécialité doit être apposée sur le ou les dispositif(s) doseur en privilégiant les mentions utiles aux soins et en termes de prévention des erreurs médicamenteuses : notamment dénomination commune internationale (DCI), dosage, tranche d'âge, nom commercial. Lorsque la taille du dispositif ne permet pas l'inscription de l'ensemble des mentions, le demandeur doit justifier l'absence d'alternative et sélectionner les mentions prioritaires à faire figurer sur le dispositif doseur en termes d'utilité pour les soins et de prévention des erreurs médicamenteuses.	Les industriels choisissent souvent des dispositifs doseurs standards, et essaient ensuite d'y apposer des étiquettes de format adapté à ces dispositifs. Il vaudrait mieux d'abord concevoir d'une part un dispositif doseur adapté et d'autre part une maquette des mentions obligatoires et utiles à la prévention des erreurs à un format lisible : dénomination commune internationale, dosage, tranche d'âges, nom commercial. Et de tenter ensuite de concilier les deux. Il ne nous semble pas impératif de mentionner la forme pharmaceutique, s'agissant de formes liquides. Par contre, il faut veiller aux confusions possibles avec une autre voie d'administration (cf. recommandation 1 bis).
4	Le ou les dispositif(s) d'administration fourni(s) doi(ven)t être gradué(s) dans la même unité que celle de la posologie recommandée dans le RCP et la notice du médicament et dans la même unité que celle de l'unité de mesure mentionnée sur le conditionnement extérieur le cas échéant.	Le ou les dispositif(s) d'administration fourni(s) doi(ven)t être gradué(s) en quantité pondérale ou en unités internationales, dans la même unité que celle de la posologie recommandée dans le RCP et la notice du médicament et dans la même unité que celle mentionnée sur le conditionnement extérieur le cas échéant, de manière à éviter tout calcul de conversion.	Les prescripteurs établissent les doses à administrer en quantité pondérale de substance ou en unité internationale (mg, g, UI, etc.). Il est donc cohérent que les instructions mentionnées dans les RCP et les notices soient libellées en quantités pondérales ou en unités internationales, et que les dispositifs doseurs soient ainsi gradués. Les autres unités imposent aux prescripteurs des calculs de conversion des quantités pondérales établies en l'unité du dispositif doseur imposée. Les dispositifs gradués en mL imposent des calculs de conversion. Des erreurs de conversion ont été avérées ou suspectées avec des médicaments dangereux comme un antiépileptique (12,13). En outre, ils comportent souvent des graduations superflues parfois sources de surdoses, comme la seringue orale de <i>sildénafil</i> - Revatio° (26) dont les graduations inutiles à 2,5 ml et 3 mL exposent à des surdoses, ce qui est particulièrement mal venu car les graves effets indésirables de ce médicament sont dose-dépendants chez les enfants.
5 bis		La présence de deux modes de graduations, c'est-à-dire de deux unités de graduation distinctes (par exemple, mg et mL ou bien gouttes et mL) est à éviter. La présence d'une double graduation sur un même dispositif doseur s'est montrée source d'erreurs lors de la préparation des doses.	Cette recommandation mérite d'être rappelée. D'ailleurs l'Agence française a déjà demandé des modifications de conditionnements pour de telles graduations. Cela concernait les formes pédiatriques du <i>valproate</i> -Dépakine° (21).

5	<p>Le ou les dispositif(s) d'administration doi(ven)t permettre de prélever :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La plus petite dose en fonction de la posologie du RCP ; - La plus grande dose en fonction de la posologie du RCP ; <p>avec des graduations intermédiaires les plus précises possibles.</p>		<p>Nous sommes d'accord avec cette proposition. Cela étant, toute mesure même correcte est assortie d'une marge d'imprécision. Cette marge d'imprécision peut varier selon le modèle de dispositif doseur. Par exemple, les gobelets sont parmi les plus imprécis (10). Il convient de connaître une valeur moyenne de la marge d'imprécision du dispositif doseur, en particulier lorsqu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite. Et, le cas échéant, recommander de ne pas mesurer des doses inférieures à une quantité déterminée.</p>
6	<p>Les graduations sur le ou les dispositif(s) d'administration doivent être les plus précises possibles, clairement lisibles, visibles et non masquées lorsque le produit liquide est prélevé. La graduation peut être en relief sur le dispositif d'administration, ou imprimée sur celui-ci. Il est nécessaire que l'interprétation de l'échelle de graduation soit aisée : lisibilité des chiffres et des traits de graduation, distinction des intervalles de l'échelle. Il n'est pas recommandé d'utiliser de fraction pour l'échelle de graduation.</p>	<p>Les graduations sur le ou les dispositif(s) doseurs doivent être les plus précises, clairement lisibles, visibles et non masquées lorsque le produit liquide est prélevé. La graduation peut être en relief sur le dispositif d'administration, ou imprimée sur celui-ci. Il est nécessaire que l'interprétation de l'échelle de graduation soit aisée : lisibilité des chiffres et des traits de graduation, distinction des intervalles de l'échelle. Il n'est pas recommandé d'utiliser de fraction pour l'échelle de graduation. Les RCP et notice doivent contenir un schéma précis illustrant la position du piston au regard d'une dose à administrer.</p>	<p>Nous sommes d'accord avec cette proposition. Toutefois, même lisibles, des graduations ne sont pas toujours simples à comprendre. L'échelle de graduation mérite donc d'être reproduite et commentée au sein du RCP et de la notice.</p> <p>Par ailleurs, il est souvent difficile de savoir exactement où placer la limite d'un piston par rapport à une graduation, surtout si ce piston est coiffé par un joint en caoutchouc conique. Or certaines imprécisions peuvent peser lourd lorsque les doses mesurées sont faibles.</p>

7	<p>Lorsque l'utilisation du médicament nécessite une administration répétée, des instructions de nettoyage du ou des dispositifs d'administration doivent être incluses dans le RCP et la notice. La phrase type suivante peut être utilisée : « Après utilisation, refermer le [zone à compléter avec le nom du conditionnement primaire] bien rincer avec de l'eau et sécher le [zone à compléter avec le nom du dispositif d'administration].</p>	<p>Les modalités d'entretien doivent avoir été testées et préserver la qualité du dispositif doseur (en particulier le risque d'effacement des graduations). Lorsque l'utilisation du médicament nécessite une administration répétée, des instructions de nettoyage puis de rangement du dispositif doseur doivent être incluses dans le RCP et la notice. La phrase type suivante peut être utilisée : « Après utilisation, refermer le [zone à compléter avec le nom du conditionnement primaire]. Disposer l'ensemble des éléments du conditionnement (boîte, notice, etc.) près d'une zone de nettoyage, rincer avec [eau ou autres modalités : à préciser] et sécher le [zone à compléter avec le nom du dispositif doseur]. Puis ranger immédiatement le [zone à compléter avec le nom du dispositif doseur] au sein sa boîte dans un endroit inaccessible aux enfants. Ne jamais séparer le [zone à compléter avec le nom du dispositif doseur] des autres éléments de conditionnement du médicament (boîte, notice). Lorsqu'une seringue orale s'avère utile, les systèmes associant la seringue à un adaptateur s'enfonçant dans le goulot du flacon sont à privilégier.</p>	<p>Dans cette recommandation, l'expression "du ou des dispositifs" nous semble source de confusion. S'agit-il de deux dispositifs doseurs dans la même boîte ? Ou de deux types de dispositifs, l'un pour doser, l'autre pour administrer ? Quoi qu'il en soit, il nous semble imprudent d'encourager l'usage de plusieurs dispositifs doseurs en même temps. Selon la recommandation n° 2, chaque spécialité doit être accompagnée d'un seul dispositif doseur.</p> <p>L'étape de nettoyage est à risque puisque le dispositif doseur est séparé des autres éléments de conditionnement. Mieux vaut compléter la mention de sorte que le dispositif doseur soit rangé immédiatement.</p> <p>Lorsqu'une seringue orale s'avère utile, les systèmes associant une telle seringue à un adaptateur s'enfonçant dans le goulot du flacon évite le trempage répété de la seringue dans la forme buvable et facilite l'entretien.</p>
---	--	---	---

8	<p>Si une unité de mesure est abrégée sur le ou les dispositif(s) d'administration, l'abréviation doit correspondre aux normes internationales et doit être explicitée et mentionnée dans les instructions d'utilisation (RCP, notice et conditionnement extérieur). Par exemple, millilitres en "mL" terme standard peut être utilisé et «cc» pour cuillère à café ou «cs» pour cuillère à soupe ne doivent pas être utilisés.</p>		<p>Nous sommes aussi préoccupés par les abréviations. Mais certaines sont incontournables sur les dispositifs doseurs telles que mg ou mL. D'où le besoin là encore d'un schéma détaillé et explicatif des diverses mentions figurant sur le dispositif doseur au sein du RCP et de la notice.</p>
9	<p>Les décimales mentionnées sur le ou les dispositif(s) d'administration doivent être les plus claires possibles : apposer un zéro avant le point décimal ("0,4" et non ".4") et éviter l'utilisation de zéros après le point décimal («4» et non «4.0»).</p>	<p>Les décimales mentionnées sur le ou les dispositif(s) doseur(s) doivent être les plus claires possibles : apposer un zéro avant le point décimal ("0,4" et non ".4") et éviter l'utilisation de zéros après le point décimal («4» et non «4.0»).</p>	<p>Nous sommes d'accord.</p>

<p>10</p>	<p>Seuls les marquages pertinents doivent être apposés sur le ou les dispositif(s) d'administration.</p>	<p>Dans son dossier de demande d'AMM ou de variation, le demandeur doit proposer, au sein du PDD, l'ensemble des marquages nécessaires mais suffisants qui figureront sur le dispositif doseur, en distinguant : d'une part, les marquages assortis de mentions chiffrées et, d'autre part, les marquages sans mention. L'ensemble des marquages doit pouvoir guider l'utilisateur tout en restant lisible. Les marquages font en outre l'objet d'un schéma explicatif détaillé au sein du RCP et de la notice. Les dispositifs doseurs sont testés auprès de patients utilisateurs, et les tests doivent montrer la rareté des erreurs de manipulation.</p>	<p>La notion de marquage pertinent nous semble trop relative. Certes, les graduations superflues ou les graduations manquantes sont sources d'erreurs. Mais trop de mentions rendent l'ensemble difficilement lisible. Le dispositif doseur du <i>ritonavir</i> - Norvir^o (19) comporte un ensemble de doses mentionnées dans un tableau du RCP (et encore, pas toutes). Certaines sont si rapprochées que les mentions s'en trouvent décalées. D'autres sont plus espacées. Difficile d'évaluer l'intérêt de tels marquages comparativement à des marquages réguliers bien lisibles assortis d'une explication détaillée au sein de la notice.</p> <p>Quoi qu'il en soit, le choix du marquage est un élément important de la sécurité d'emploi. Les dispositifs doseurs devraient être testés par des groupes cibles de patients avant leur commercialisation, et ce de manière plus approfondie lorsque le modèle de dispositif est nouveau sur le marché (par exemple : la première pompe à amorçage) ou change au sein de la spécialité.</p>
<p>11</p>	<p>La présence du ou des dispositif(s) d'administration doit être signalée par un dessin / une illustration en représentant sa nature, apposé sur la face principale des conditionnements extérieur, et primaire lorsque cela est possible. La dénomination du ou des dispositif(s) d'administration doit également être indiquée en utilisant des termes compréhensibles du grand public en évitant les termes imprécis comme « mesurette ».</p>	<p>La présence du dispositif doseur peut être signalée par un dessin/une illustration en représentant sa nature, apposé sur la face principale des conditionnements extérieur, et primaire lorsque cela est possible, à condition qu'un test de compréhension vérifie la clarté du message. Lorsqu'un schéma est choisi, il doit être accompagné de la dénomination du dispositif doseur en utilisant des termes compréhensibles du grand public, en évitant les termes imprécis ou source d'erreur de voie d'administration comme "seringue".</p>	<p>Les éléments d'information stéréotypés (pictogramme, schémas, illustrations) ne sont pas toujours aisément compréhensibles (lire à ce sujet la référence 42 spécifique au tableau). Mieux vaut les tester, par exemple en même temps que la notice. Mieux vaut aussi les accompagner de mentions courtes. Mais cela impose d'avoir au préalable défini un glossaire de termes compréhensibles et qui ne soient pas sources de confusions, et aussi une liste des termes et abréviations à ne pas utiliser (41).</p>

11 bis		<p>Dans son dossier de demande d'AMM ou de variation, le demandeur doit proposer, au sein du PDD, une évaluation des risques d'erreur relatifs au dispositif doseur proposé prenant en compte les autres éléments du conditionnement interagissant avec le dispositif, et d'abord les mentions d'expression du dosage au sein du nom commercial telles que définies par les lignes directrices sur les noms commerciaux. En cas de contradiction entre les recommandations définissant les noms commerciaux et celles relatives aux dispositifs doseurs, priorité est donnée aux choix contribuant à prévenir les erreurs médicamenteuses.</p>	<p>Les lignes directrices européennes sur les noms commerciaux ne reposent pas sur un objectif de prévention des erreurs médicamenteuses. Or les mentions de dosages sont définies par ces lignes directrices comme des éléments des noms commerciaux (32). Ces lignes sont régies par des objectifs administratifs d'aide à la différenciation des dossiers au sein d'une gamme. Les mentions de dosages au sein des noms commerciaux, qui de fait apparaissent clairement sur les étiquetages, ne sont pas établies au regard d'une cohérence avec le dispositif doseur de la spécialité en question. Ainsi, on peut trouver sur les boîtes et flacons, des expressions sources de confusion, voire plusieurs types d'expressions (24,31).</p>
12	<p>Ajouter un ou des schéma(s) explicatif(s) sur le RCP, la notice et si possible le conditionnement extérieur pour favoriser la bonne compréhension et l'utilisation du ou des dispositif(s) d'administration. Ces instructions doivent tenir compte des différents scénarii d'administration. Quand il existe deux dispositifs, l'un pour la reconstitution et l'autre pour l'administration, il est nécessaire de faire 2 schémas distincts.</p>	<p>Ajouter des schéma(s) explicatif(s) détaillés sur le RCP, la notice et si possible le conditionnement extérieur pour favoriser la bonne compréhension et l'utilisation du ou des dispositif(s) d'administration. Ces instructions doivent tenir compte des différents scénarii d'administration. Le dispositif doseur doit faire l'objet d'une illustration au sein du RCP et de la notice, assortie de légendes détaillées (explication des unités, des valeurs des intervalles de marquages, etc.). Quand il existe deux dispositifs, l'un pour mesurer la dose à administrer (dispositif doseur) et l'autre uniquement pour l'administration, il est nécessaire de faire 2 schémas distincts. La présence de 2 dispositifs étant source de confusions, une attention particulière sera portée aux résultats des tests de lisibilité de la notice à cet égard.</p>	<p>Le besoin de renforcer les informations au sein des RCP et des notices est crucial. Il se ressent presque à tous les points de cette enquête. Il se ressent lors de chaque analyse de conditionnement réalisée par l'équipe <i>Prescrire</i>. Une chose est l'explication détaillée du dispositif doseur (son unité, ses intervalles de graduation, sa marge de précision selon les volumes mesurés, etc.). Une autre est l'explication détaillée de la manipulation de ce dispositif, puis de son nettoyage et de son rangement. Il faut partir de la notice, en faire tester la compréhension. Nous attirons l'attention de l'ANSM sur le fait que d'autres éléments de conditionnement que la notice (par exemple boîtes, flacons, dispositifs doseurs) font régulièrement l'objet de mentions d'information (soit écrites, soit illustrées) et qu'elles échappent hélas au test de lisibilité. Cela ne devrait plus être permis. Bien sûr, il faut tenir compte des difficultés qu'ont certains patients à lire les notices (patients malvoyants, comprenant mal le langage utilisé) ou de l'aspect rébarbatif de certaines notices. En cela, les illustrations, à conditions d'avoir été testées, paraissent un élément utile aux personnes ayant des difficultés de compréhension et de nature à encourager la lecture. Une indication sur les conditionnements motivant la lecture de la notice nous semble utile.</p>

<p>13</p>	<p>Le ou les dispositif(s) d'administration ne doivent s'employer qu'avec les médicaments avec lesquels ils sont inclus. Les moyens possibles d'y parvenir sont : inclure une mention dans le RCP, la notice et sur l'étiquetage de la spécialité (conditionnement primaire ou secondaire) et si possible, sur le ou les dispositif(s) d'administration, indiquant que seul le dispositif administration fourni doit être utilisé avec le produit particulier avec lequel il est inclus ; et/ou prévoir un mécanisme pour fixer le dispositif d'administration au contenant du médicament ou un dispositif d'administration intégré.</p>	<p>Le ou les dispositif(s) doseurs doivent s'employer exclusivement avec les médicaments avec lesquels ils sont inclus. Les moyens possibles d'y parvenir sont : renforcer la dénomination des dispositifs doseurs (voir proposition 3) ; inclure une mention dans le RCP, la notice et sur l'étiquetage de la spécialité (conditionnement primaire ou secondaire) et si possible, sur le ou les dispositif(s) doseurs indiquant que seul le dispositif doseur fourni doit être utilisé avec le produit particulier avec lequel il est inclus ; et prévoir un élément simple pour fixer le dispositif doseur au contenant du médicament.</p>	<p>Plusieurs moyens peuvent contribuer à encourager les patients ou les parents à utiliser un dispositif doseur avec le médicament auquel il est destiné. Certains détracteurs des graduations en quantité pondérales (telles que les mg) soutiennent que les graduations en mL présentent l'avantage de réduire les risques en cas d'erreur de dispositif doseur. Cet avantage n'est pas démontré. À l'inverse, l'emploi répandu des graduations en mL encourage les patients à utiliser les dispositifs doseurs avec n'importe quel médicament. Le principal inconvénient est la conversion requise entre la dose pondérale et la quantité en mL à administrer, ce qui est source d'erreur documentée (12,13).</p> <p>Par ailleurs, en France, beaucoup de spécialités pédiatriques sont accompagnées de dispositifs doseurs gradués en kg de poids corporels (surtout chez les enfants). De tels dispositifs ne permettent de mesurer qu'une dose unique définie en fonction du poids. Si l'on tente de s'écarter de la notion de dose unique, les risques d'erreurs sont élevés, comme l'a montré la seringue de <i>méquitazine-Primalan</i>° (20) vite retirée du marché.</p> <p>Enfin, la question de la recommandation de doseurs intégrés au flacon mérite une attention particulière. Le modèle le plus souvent examiné par notre Atelier conditionnement qui répond à ce critère est le compte-gouttes. Or le compte-gouttes est un type de dispositif doseur imprécis. Un autre modèle est la pompe à amorçage, mais ce modèle rare s'est avéré source d'erreurs (24). Faut-il recommander les doseurs intégrés ?</p>
------------------	--	--	--

<p>14</p>	<p>Ajouter une mention dans la notice et le RCP précisant que le ou les dispositif(s) d'administration doi(ven)t être éliminés en même temps que le contenant du médicament. Les phrases types suivantes peuvent être utilisées : s'il existe un dispositif pour la reconstitution : « Jeter [zone à compléter avec le nom du dispositif de reconstitution] après la reconstitution ». Pour le dispositif d'administration : « Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées y compris le [zone à compléter avec le nom du dispositif d'administration] ainsi que le flacon pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament ».</p>	<p>Ajouter une mention dans la notice et le RCP précisant que tout médicament doit être rapporté chez le pharmacien une fois le traitement terminé, y compris bien sûr les dispositifs doseurs ou pour l'administration. Les phrases types suivantes peuvent être utilisées : "Tout médicament doit être rapporté chez le pharmacien une fois le traitement terminé. Quand il existe un dispositif doseur pour mesurer la dose de médicament, il est à rapporter aussi chez le pharmacien, avec tous les autres éléments du médicament : le flacon, la notice, le dispositif pour l'administration, etc.".</p>	<p>D'une manière générale, en France, les médicaments ayant fait l'objet d'un usage thérapeutique en ville sont éliminés via Cyclamed. Il faut donc les rapporter chez le pharmacien. Le plus simple est d'expliquer que tout le médicament est à rapporter avec tous ses éléments. Plus généralement encore, un médicament doit rester complet d'un bout à l'autre du circuit de son utilisation. Ne jamais en séparer les éléments. Puis, une fois le traitement terminé, rapporter l'ensemble chez le pharmacien.</p>
------------------	--	---	--

<p>15</p>	<p>Les dispositifs d'administration des spécialités appartenant à un groupe générique (princeps – médicaments génériques) doivent posséder des unités de mesure identiques.</p>	<p>Les dispositifs d'administration des spécialités appartenant à un groupe générique (princeps – médicaments génériques) doivent posséder des unités de mesure identiques. Lorsqu'un demandeur décide de changer les caractéristiques du dispositif doseur de sa spécialité alors que celle-ci est le princeps d'un groupe de génériques, le demandeur doit fournir, au sein du PDD, une analyse du risque d'erreur au regard des divers génériques disponibles sur le marché.</p>	<p>Cette question importante dépasse largement le cadre des dispositifs doseurs. Pour perturber la substitution, il n'est pas rare qu'une firme de princeps modifie quelques caractéristiques de sa spécialité avant le lancement des génériques. Cette situation crée des distorsions entre le princeps prescrit et le générique dispensé, à l'origine de confusions. Compte tenu des fondements de tels changements par les firmes de princeps et des risques qui en découlent, ces lignes directrices devraient être conçues pour réduire la fréquence de ces changements. Ou bien si ces changements sont sources de progrès, ils devraient être organisés de telle sorte que princeps et génériques évoluent simultanément. Par ailleurs, nous rappelons nos encouragements à ce que lors des procédures d'harmonisation européennes (article 30 de la Directive 2001/83/CE) qui concernent tant les princeps que les génériques, l'aspect conditionnement (en particulier celui des dispositifs doseurs) soit mieux pris en compte, en vue de leur amélioration.</p>
<p>15bis</p>		<p>Lorsqu'une spécialité contient d'une part un dispositif doseur et d'autre part un dispositif exclusivement destiné à l'administration du médicament, le risque de confusion entre les deux dispositifs doit faire l'objet d'une attention particulière et doit être évalué au sein du PDD. La notice et la face interne de la boîte dévoilée lors de son ouverture devrait porter des schémas et des mentions conçues pour réduire ce risque de confusion. Certaines spécialités contiennent parfois aussi un gobelet destiné à mesurer une quantité de solvant (de l'eau en général) à verser dans le flacon contenant la poudre à mettre en suspension. Un tel récipient ne doit pas non plus être confondu avec le dispositif doseur.</p>	<p>Ces dernières années, l'équipe <i>Prescrire</i> a constaté des variantes en termes de dispositifs de préparation et d'administration. Le flacon de <i>valsartan</i> buvable-Tareg° (27) est accompagné d'un gobelet collecteur qui ne doit pas être perçu comme un dispositif destiné à mesurer le médicament. La boîte de <i>sildénafil</i> buvable-Revatio° (26) contient un récipient semblable à un gobelet destiné à mesurer la quantité de solvant de reconstitution. Mais ce gobelet ne doit pas être perçu comme un dispositif doseur. En cas de confusion entre de tels dispositifs, les risques peuvent être très graves. Les éléments de conditionnement supports d'information doivent être exploités au maximum pour éclairer les patients. Or ce n'est pas souvent le cas. Selon notre analyse, les schémas explicatifs de la notice du <i>sildénafil</i> buvable-Revatio° sont sources d'erreurs.</p>

<p>16</p>	<p>Pour les solutions buvables sous forme de gouttes, il n'est pas recommandé d'utiliser de flacon compte-goutte lorsque la posologie minimale en une seule prise est toujours supérieure à 10 gouttes conformément aux données de l'AMM.</p>	<p>Les compte-gouttes sont des dispositifs doseurs imprécis. Mieux vaut étudier un type de dispositif doseur plus précis, telle qu'une seringue orale. Pour ce qui concerne les solutions buvables accompagnées de compte-gouttes disponibles sur le marché, il n'est pas recommandé d'utiliser de flacon compte-goutte lorsque la posologie minimale en une seule prise est toujours supérieure à 10 gouttes conformément aux données de l'AMM. Plus généralement, quel que soit le nombre de gouttes à mesurer, les firmes pharmaceutiques sont appelées à étudier une alternative aux compte-gouttes pour les dispositifs doseurs des formes buvables avant le [date].</p>	<p>Les solutions buvables sous forme de gouttes conduisent à des imprécisions. Par ailleurs, il est admis que la précision d'un compte-gouttes varie selon son inclinaison. Une illustration du compte-gouttes manipulés en position verticale constituerait un principe de précaution.</p> <p>Mieux vaudrait que l'ANSM ouvre un chantier de variations et de remplacement des comptes-gouttes par des seringues orales, avec une date limite de dépôt de variation.</p> <p>Par ailleurs, cette recommandation relative aux compte-gouttes est bienvenue mais il serait utile de la décliner en fonction des autres types de dispositifs. Voici quelques exemples.</p> <p>Des seringues orales comportent un embout Luer (<i>paracétamol-Dolstic° (29)</i>), ce qui est source d'erreur de voie d'administration. D'autres, non Luer, permettent tout de même d'y fixer une aiguille même partiellement (cela dépend aussi du modèle d'aiguille). Il conviendrait de faire tester sur toute seringue orale la fixation de différents modèles d'aiguilles (lire la recommandation 1 bis).</p> <p>Les gobelets sont imprécis pour la mesure de petits volumes. Il conviendrait de délimiter les doses mesurables pour chaque gobelet.</p> <p>Les dispositifs doseurs en kg de poids corporel pour les enfants sont commodes mais peu flexibles.</p> <p>Les pompes doivent être amorcées, ce qui devrait appeler des schémas sur les notices particulièrement informatifs (<i>mémantine-Ebixa° (9,24)</i>).</p> <p>Etc.</p>
------------------	---	--	--