



POLITIQUE DU MÉDICAMENT

Bilan 2018 des conditionnements : des pistes pour limiter les dangers

RÉSUMÉ

- En 2018, *Prescrire* a examiné le conditionnement de 220 spécialités pharmaceutiques. Depuis 1981, ce sont 7 000 conditionnements qui ont été analysés et le constat est sans appel : la plupart ne garantissent pas l'administration du bon médicament au bon dosage dans les contextes prévisibles d'utilisation. En cause : le manque de lisibilité sur les étiquetages de la dénomination commune internationale (DCI), vrai nom du médicament, et du dosage ; la rareté des présentations unitaires ; l'insuffisance des mentions protectrices dans les notices face aux nombreuses situations à risque.
- Le renforcement en France en 2018 des normes sur les étiquetages par l'Agence française des produits de santé (ANSM), ses recommandations aux industriels d'arrêter les gammes ombrelles et d'opter pour des plaquettes unitaires, montrent enfin une prise davantage au sérieux des dangers des conditionnements inadéquats.
- Préparation des doses à administrer, chimiothérapie orale à domicile, démarches de prévention ou d'interception des erreurs médicamenteuses et leur déclaration sont des pratiques de soins qui se développent. Elles révèlent les dangers de certains conditionnements.

Rev Prescrire 2019 ; 39 (426) : 293-298

Le conditionnement d'un médicament est un élément déterminant de sa balance bénéfices-risques. Sa fonction primordiale est l'identification de la composition du médicament. Il vise aussi à préserver le médicament de son environnement (chaleur, humidité, lumière). Il est censé limiter les erreurs médicamenteuses. Il est aussi censé protéger patients et professionnels de santé d'une toxicité liée à la manipulation du médicament. Et ce, à chaque étape du circuit de son utilisation : transport, stockage, dispensation, préparation des doses à administrer, administration, etc. Le conditionnement est aussi le support direct d'informations via ses étiquetages et sa notice, notamment sur la composition, les conditions d'utilisation, les interactions, les effets indésirables (1).

Parmi les déclarations d'erreurs médicamenteuses reçues par l'Agence française des produits de santé (ANSM) (plus de 12 000 de 2013 à 2017), on trouve surtout des erreurs avérées (survenues) dans 81 % des cas ; des erreurs interceptées avant l'administration (8 %) ; et des risques d'erreurs déduits d'observations témoignant d'un danger potentiel (11 %). 30 % des déclarations sont en lien avec les étiquetages (2,3).

Prescrire a analysé environ 7 000 conditionnements de médicaments depuis 1981, dont 220 en 2018. Les observations de dangers potentiels sont nombreuses. Les faits marquants de ces analyses sont cités dans les Palmarès *Prescrire* publiés chaque année en février et dans les bilans annuels du conditionnement (1). Voici le bilan 2018.

Recommandation par l'ANSM d'une meilleure lisibilité de la DCI, le vrai nom du médicament

Depuis 2018, l'étiquetage des comprimés et des gélules fait enfin l'objet d'un cadre normatif édicté par l'ANSM (a). En complément des vecteurs juridiques traditionnels (lois, décrets, arrêtés), l'ANSM exerce un rôle croissant avec la publication de recommandations nationales de bonnes pratiques et de sécurisation de l'utilisation des médicaments. Ces recommandations, par nature facultatives, sont cohérentes avec certaines dispositions du Code de la Santé publique. Elles définissent des normes considérées par l'autorité sanitaire comme le cadre de protection des patients à ne pas ignorer par les industriels.

Sécurisation des étiquetages : les industriels très au-dessous des enjeux. L'ANSM recommande de mettre en évidence sur les étiquetages des comprimés et gélules les mentions nécessaires : à l'identification du médicament, par sa dénomination commune internationale (DCI) et à son dosage ; à sa traçabilité (n° de lot). Elle recommande ainsi les plaquettes unitaires prédécoupées comme standard de sécurité. L'enjeu est de garantir l'administration du bon médicament à la bonne personne (lire l'encadré "Plaquettes unitaires prédécoupées et plaquettes non unitaires" page 295). L'ANSM incite fortement les industriels à rendre moins visibles certaines informations qui ne sont pas en lien avec une utilisation sécurisée des médicaments : marques et logos, graphismes promotionnels banalisants tels qu'illustrations, dessins de plantes, de fruits, objets divers, etc.

Les étiquetages feront-ils peau neuve en 2019 ? Dans l'attente, en 2018, comme chaque année, nous avons encore observé des étiquetages minimisant

la DCI : Dicetel° (*pinavérium*) ; Nocertone° (*oxétorone*) ; Ginkor Fort° (*Ginkgo biloba* + *heptaminol* + *troxérutine*) ; Décontractyl° (*méphénésine*) ; Trolovol° (*pénicillamine*) ; Androgel° (*testostérone*). Les défauts de lisibilité des DCI décrits par *Prescrire* depuis des années sont désormais pointés du doigt aussi par l'ANSM : caractères et contrastes réduits au profit des marques et logos ; plaquettes non unitaires et peu lisibles. Quant aux flacons-frac, ils ont encore représenté un quart des conditionnements de formes orales solides examinées par *Prescrire* en 2018. Par exemple : Efferalgan° comprimés orodispersibles (*paracétamol*) ; Méthotrexate Bellon° comprimés ; Ocaliva° (*acide obéticholique*) ; Procysbi° (*mercaptamine*) ; Tivicay° (*dolutégravir*). Des relecteurs de ce texte ont par ailleurs cité d'autres exemples : Purinethol° (*mercaptapurine*) ; Lanvis° (*thioguanine*) ; Vesanoïd° (*trétinoïne*) ; Epi-tomax° (*topiramate*) ; de nombreux antirétroviraux. La liste est longue. Or avec les flacons-frac, le médicament n'est plus identifiable ni protégé une fois sorti du flacon (4).

Garantir l'administration du bon médicament à la bonne personne passe par :

- des étiquetages qui, au fil du circuit du médicament, maintiennent l'intégrité et la lisibilité des mentions de DCI et de dosages, en les valorisant, comme Fluoxétine Biogaran°, Kanuma° (*sébélipase alfa*) ou Taltz° (*ixékizumab*) ;
- la mise à disposition de présentations en plaquettes unitaires, par exemple : Emtricitabine + ténofovir disoproxil Mylan° ; Kisqali° (*ribociclib*) ; Ninlaro° (*ixazomib*) ; Orobupré° (*buprénorphine*) ; Zejula° (*niraparib*). Ces plaquettes unitaires évitent aux soignants d'avoir à déconditionner et reconditionner (lire l'encadré "Préparation des doses à administrer : trop de conditionnements inadaptés à cette pratique" pages 296-297), ce qui permet de garantir la conservation du médicament selon les conditions éprouvées par l'AMM.

Les recommandations de l'ANSM sur les étiquetages et celles relatives aux choix des noms commerciaux invitent les firmes à l'arrêt des gammes "ombrelles" qui cumulent trop de dangers : une seule marque est associée à plusieurs produits contenant différentes substances qui exposent à des risques différents ; les étiquetages sont rendus confus par des éléments commerciaux (logos, graphismes similaires), qui attirent l'œil du consommateur au détriment du libellé de la composition des produits (5). Mais, début 2019, ces dangers persistent sur le marché avec de nombreuses gammes "ombrelles" : Apaisyl°, Sédermyl°, Humex°, Clarix°, etc.

Les dangers des gammes "ombrelles" persistent en 2019 pour les patients

La même marque (Apaisyl°) reproduite sur des spécialités contenant des médicaments de dangers différents. Cette marque ombrelle est soutenue par des étiquetages reflétant une technique promotionnelle courante : affichage en gros caractères ; usage d'une couleur qui contraste et minimisation de la DCI pour ne pas gêner l'impact de la marque.

DCI affichées en petits caractères, tel un trait de soulignement, et peu contrastées.



©Prescrire

a- Les recommandations de l'ANSM concernent les formes orales solides : comprimés, gélules, lyophilisats, capsules, poudres et granulés en sachets. Pour simplifier le propos, nous parlerons au fil du texte uniquement des comprimés et gélules qui représentent chaque année, toutes formes confondues, au moins la moitié des conditionnements examinés.

La DCI trop peu utilisée dans les notices.

Les recommandations européennes stipulent « de ne pas utiliser de façon excessive le nom de fantaisie dans le texte de la notice » et orientent vers la formulation « ce médicament » ou l'utilisation du pronom « il » (6). Mais l'application de ces règles d'information sur la composition du médicament reste insuffisamment respectée par les firmes.

De manière générale, la notice commence par le nom commercial puis la DCI, qui en constitue le titre. Notre examen des notices révèle que ce titre valorise souvent la marque. Et la marque est souvent excessivement citée tout au long de la notice. Par exemple, la notice de Femi^o (éthynylestradiol + norgestimate) mentionne environ 50 fois la marque et seulement 2 fois la composition en DCI. Celle de Vimpat^o (lacosamide) mentionne environ 70 fois la marque, et une dizaine de fois la DCI. Dans la notice de Femi^o, les DCI sont omises au premier chapitre, qui a pourtant pour fonction de présenter le médicament. Il faut attendre la fin du document pour lire une formulation claire de la composition des comprimés.

Trop de conditionnements pédiatriques inadaptés

En matière de conditionnement, une mauvaise pratique perdure : l'extension aux enfants de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament initialement destiné aux adultes est octroyée sans adaptation du médicament à ces nouveaux patients (forme, conditionnement), au point de créer des dangers.

L'AMM du sévelamer en poudre pour suspension buvable (Renvela^o), étendue aux enfants à partir de l'âge de 6 ans, nécessite des doses de 0,8 g ou 1,6 g ajustables par paliers respectifs de 0,4 g ou 0,8 g à mesurer, selon le RCP, à l'aide d'une coupelle ou d'une cuillère de 1 ml. Mais début 2019, en France, il n'est fourni aucun dispositif doseur avec le conditionnement du sachet à 2,4 g, les dosages à 0,8 g et 1,6 g ne sont pas disponibles, et aucun dosage à 0,4 g n'est autorisé dans l'Union européenne.

Avant l'extension de l'AMM du sirop Vimpat^o (lacosamide à 10 mg/ml) aux enfants pesant moins de 50 kg, le sirop était fourni avec un gobelet de 30 ml destiné aux adultes et aux enfants de plus de 50 kg.

Un sirop pour les adultes et les enfants + 2 dispositifs doseurs différents = source d'erreurs



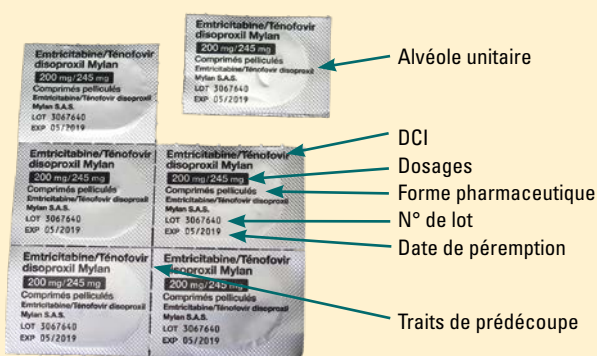
C'est-à-dire ?

Plaquettes unitaires prédécoupées et plaquettes non unitaires

Les plaquettes de formes orales sèches de médicament (comprimés, gélules, etc.) permettent d'individualiser chaque unité de prise en la protégeant dans une alvéole close. Sur l'une des deux faces de la plaquette sont imprimés les éléments d'identification du médicament.

On appelle plaquettes unitaires, les plaquettes dont la surface correspondant à chaque alvéole comporte toutes les informations d'identification : dénomination commerciale internationale (DCI), dosage, forme pharmaceutique, numéro de lot et date de péremption, voire la voie d'administration. On parle de plaquettes unitaires prédécoupées lorsque les alvéoles sont délimitées entre elles par des traits ou points de prédécoupe guidant leur séparation, garantissant le maintien et la lisibilité de l'ensemble des informations de sécurité, une fois les alvéoles détachées.

Exemple de plaquette unitaire prédécoupée



©Prescrire

Les plaquettes non unitaires comportent aussi ces mentions, mais imprimées de manière aléatoire sur les plaquettes, et pas sur chacune des alvéoles. En cas de découpe d'une partie de la plaquette correspondant à la surface d'une alvéole, les mentions figurant sur cette partie sont variables et se retrouvent souvent tronquées, parfois absentes. La découpe des plaquettes non unitaires ne permet pas de garantir l'administration du bon médicament, au bon dosage, non périmé, et avec traçabilité du lot de fabrication. Au sein de certains établissements, le besoin de reconditionner et réétiqueter de manière unitaire ces médicaments conduit à des opérations risquées.

En 2018, des recommandations de l'Agence française des produits de santé (ANSM) ont désigné les plaquettes unitaires prédécoupées comme étant le standard de sécurité.

©Prescrire

Sources Prescrire Rédaction "Étiquetage des plaquettes (blisters) : risques de confusions et de surdosage" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (279) : 15.



Dans l'Application Prescrire (et sur www.prescrire.org), en complément du bilan du conditionnement, retrouvez "Savoir trouver une notice à jour sur internet et identifier la dernière version", actualisé en février 2019, 3 pages. Avec le tableau des "Sources officielles sur internet des notices des médicaments du marché français début 2019". Mot-clé : "notice médicament".

Préparation des doses à administrer : trop de conditionnements inadaptés à cette pratique

La "préparation des doses à administrer" (PDA) désigne la préparation à l'avance par un pharmacien ou un infirmier des doses de médicaments d'un patient en les répartissant par séquences d'administration. Il s'agit d'un acte de déconditionnement du médicament, voire de reconditionnement hors autorisation de mise sur le marché (AMM) (a). Cette préparation est soit manuelle, telle la répartition des doses dans un pilulier, soit réalisée à l'aide d'automates qui reconditionnent les unités de prise dans des sachets transparents réétiquetés. Elle concerne surtout les formes orales solides (comprimés, gélules), mais certains automates peuvent aussi reconditionner diverses formes, y compris liquides (1à4).

La PDA concerne les pharmaciens et les infirmiers hospitaliers, les infirmiers auprès de personnes dépendantes, à domicile ou en établissement, et les pharmaciens d'officine qui préparent les traitements pour de tels établissements (1à4). Des préparations de médicaments de type PDA sont parfois effectuées par le patient lui-même, ou par son entourage.

Tous les soignants, qu'ils pratiquent ou non la PDA, ont intérêt à en connaître les enjeux et les limites.

Questionner la pertinence de la préparation des doses à administrer. Les incertitudes qui entourent la PDA (lire plus bas) conduisent d'abord à se demander à quels patients cette pratique peut être utile, malgré les risques auxquels elle expose. Cela implique de vérifier que la PDA est envisageable avec la forme et la substance concernées, d'estimer un délai de conservation en cas de déconditionnement, et d'écartier des schémas thérapeutiques incompatibles avec une préparation à l'avance telles que des posologies conditionnelles ou fluctuantes de type "si besoin" (1,3). La plupart des médicaments se prennent chaque jour. De fait, ceux à rythme particulier d'administration comme le *méthotrexate* en prise unique hebdomadaire, sont à risque de confusion potentiellement très grave, en cas de PDA par pilulier semainier.

Les plaquettes non unitaires sources de dangers. L'inadéquation des conditionnements au besoin sécuritaire de préparer de manière sûre les doses médicamenteuses pour un patient, et non pour tout un service, a été dénoncée en France au début des années 1980 à l'initiative de pharmaciens hospitaliers (5,6). Comment garantir l'identification du médicament quand la plupart des présentations ne sont pas unitaires et que beaucoup de comprimés et de gélules se ressemblent (lire l'encadré "Plaquettes unitaires prédécoupées et plaquettes non unitaires" page 295) ? Notre analyse des conditionnements depuis plus de 30 ans montre que la majorité des présentations sont non unitaires. Cela a conduit certains soignants en ville, à l'hôpital ou dans les Ehpad à mettre en œuvre des actes de déconditionnement et reconditionnement avec réétiquetage unitaire et à les automatiser.

Déconditionnement : identification et stabilité incertaines. La mise en œuvre de la PDA soulève plusieurs questions (1à3,7). Quel est le délai de conservation du médicament une fois sorti de son conditionnement initial ? Quels sont les critères pour déterminer ce délai ? Y a-t-il des substances, des formes à exclure ? Dans quel contenant reconditionner ? Quelles mentions réétiqueter ? Com-

bien de journées de traitement préparer à l'avance ? Quelles règles d'hygiène observer ? Des recommandations existent mais font état d'une évaluation limitée (1à3). Sans oublier la question de la responsabilité en cas d'erreur, que nous n'aborderons pas ici.

En cas de mise en pilulier (ou en sachets réétiquetés), l'enjeu de sécurisation est analogue à celui des spécialités utilisées classiquement : identification, protection et traçabilité du médicament jusqu'à l'administration au patient. Les réétiquetages qui comportent des mentions additionnelles à celles des emballages industriels (nom du patient, heure de prise, etc.) nécessitent de disposer de contrôles renforcés.

Sortis de leur emballage, les comprimés et gélules sont soumis à l'humidité, la chaleur, la lumière, la poussière avec le risque d'une teneur en substance active diminuée, de formation de produits de dégradation, sources potentielles de toxicité ou d'inactivation (2à4). La dégradation n'est pas toujours apparente. Certaines formes orales sont particulièrement friables ou sensibles à l'humidité : comprimés effervescents, lyophilisats, comprimés orodispersibles.

Les délais de conservation du médicament hors emballage initial ne sont généralement pas précisés dans les résumés des caractéristiques (RCP) et les notices. Selon l'Agence française du médicament (ANSM) que nous avons interrogée, les obligations concernent seulement les conditions de conservation du médicament dans son conditionnement d'origine. Selon la Pharmacopée européenne, la réalisation par les firmes d'études de stabilité des médicaments hors emballage primaire est à encourager par les autorités sanitaires. Mais en l'absence de ces données, le délai après déconditionnement doit être le plus court possible (1). Le guide d'une agence régionale de santé (ARS) recommande de ne pas préparer plus de 7 jours de traitement à l'avance (2). D'autres sources recommandent des durées maximales de 10 jours à 180 jours, sous plusieurs conditions (3,7). Ces divergences traduisent l'absence d'évaluation précise.

Risque de contamination médicamenteuse croisée. Quand des particules de médicaments déconditionnés ayant contaminé les circuits de l'automate (trémies et goulottes par lesquelles ces formes sont acheminées jusqu'à leur sachet) se retrouvent sur d'autres médicaments empruntant ensuite le même circuit, on parle de "contamination croisée" (2). Ce risque est prévisible aussi avec les piluliers multi-patients. La contamination par des cytotoxiques est particulièrement source de dangers, mais diverses autres substances posent problème telles que : psychotropes, hormones, antibiotiques, antiviraux. Sans

a- Le déconditionnement consiste à extraire définitivement le médicament de son conditionnement primaire (plaquette, flacon). Le reconditionnement consiste à réemballer un médicament dans un sachet transparent réétiqueté. Les deux actes précédents sont des utilisations hors AMM, ils n'y sont pas décrits ni prévus, contrairement par exemple à la reconstitution d'une suspension buvable ou injectable. Le surconditionnement évite le déconditionnement : le médicament maintenu dans son conditionnement d'origine, telle une portion découpée de plaquette, est suremballé dans un sachet.

compter les risques allergiques non identifiables de substances indésirables ayant contaminé d'autres comprimés ou gélules. Des procédures de nettoyage méthodique des automates, qu'il est prudent d'appliquer aux piluliers, et de protection des opérateurs sont recommandées (2à4).

Suivi de l'information du patient et de l'entourage. Un acte de préparation des doses à administrer nécessite une information spécifique au patient, tel que le mode d'emploi du pilulier, ou l'explication des mentions réétiquetées. De plus, un inconvénient général du déconditionnement est l'éloignement ou la perte de la notice officielle, d'où une rupture d'information à l'endroit et au moment où elle s'avère utile. En cas de PDA pour un patient, mieux vaut s'assurer que celui-ci ou son entourage dispose de l'information nécessaire (8).

©Prescrire

- 1- Conseil de l'Europe-EDQM "Automated dose dispensing (AAD). Guideline on best practice for the AAD process, and care and safety of patients" 2018 : 40 pages.
- 2- ARS Provence-Alpes-Côte d'Azur "Guide pour la préparation des doses à administrer (PDA) en Ehpad et autres établissements médico-sociaux" 2017 : 15 pages.
- 3- Lagrange F "Recommandations de bonnes pratiques en pharmacie automatisée : préparation des doses à administrer des formes orales sèches" *Le Pharmacien hospitalier et clinicien* 2015 ; (50) : 448-455.
- 4- Pharma Système Qualité "État des lieux de la PDA : valeur ajoutée de la certification ISO 9001 QMS pharma" 1^{er} mai 2017 : 44 pages.
- 5- Schmitt E "La présentation unitaire des médicaments destinés aux établissements hospitaliers. Cahier des charges, aspects techniques, septembre 1984" *Le Pharmacien hospitalier* 1984 ; (79) : 5 pages.
- 6- "Circulaire n° 666 du 30 janvier 1986 relative à la mise en application des pratiques de bonne dispensation des médicaments en milieu hospitalier" 30 janvier 1986 : 8 pages.
- 7- FDA "Expiration dating of unit-dose repackaged solid oral form drug products: compliance policy guide" août 2017 : 7 pages.
- 8- Prescrire Rédaction "Savoir où trouver une notice sur internet et identifier la dernière version". Site www.prescrire.org, mise à jour 2019.

Après l'extension de l'AMM aux enfants pesant moins de 50 kg, le conditionnement a évolué avec l'ajout d'une seringue orale de 10 ml. En 2019, la présentation "adultes" de Vimpat° fait donc aussi office de présentation "enfants", en regroupant deux dispositifs doseurs différents, ce qui est source de confusion. Leurs graduations en millilitres imposent toujours un calcul de conversion de la dose (prescrite en milligrammes), en millilitres de sirop à mesurer, source d'erreur de dose ici d'un facteur 10. La plupart des dispositifs doseurs analysés par Prescrire en 2018 étaient gradués en millilitres, tels Celsentri° (*maraviroc*), Kaletra° (*lopinavir + ritonavir*), Tamiflu° (*oséltamivir*).

Pour les enfants drépanocytaires, il serait prudent de fournir un dosage à 50 mg d'*hydroxycarbamide* (Siklos°), plutôt qu'un comprimé sécable à 100 mg. Cela permettrait notamment d'éviter des risques de cytotoxicité cutanée et de contamination de l'environnement par les débris dispersés lors de la cassure des comprimés. Pour mieux sécuriser, il serait utile de différencier davantage les étiquetages des dosages à 100 mg et à 1 000 mg d'*hydroxycarbamide*.

L'AMM d'Étiléfrine Serb° a été réorientée de l'hypotension orthostatique des adultes au traitement du priapisme, qui concerne aussi les enfants drépanocytaires. Mais le conditionnement n'a pas évolué : dosage inadapté aux enfants (il faut prélever le contenu d'une demi-ampoule) ; aucun matériel de préparation et d'injection n'est fourni ; les modalités d'auto-injection sont peu détaillées dans la notice.

En 2018, plusieurs médicaments, de dangers divers, pour la plupart buvables, présentés en flacons-vrac sans bouchon-sécurité, ont encore été observés : Théralène° (*alimémazine*) ; Mucoplexil° (*carbocistéine*) ; Fluconazole Biogaran° ou autre ; Prozac° ou autre (*fluoxétine*) ; Panfurex° (*nifuroxazide*) ; Efferalgan° comprimés orodispersibles et Dolko° (*paracétamol*) ; A 313° (*vitamine A*). Pourtant, les solutions pour empêcher un enfant de goûter ou d'ingérer un médicament à l'insu de son entourage sont connues : bouchon-sécurité comme sur les flacons de Noyada° (*captopril*), Vimpat° (*lacosamide*), Triflucan° (*fluconazole*), etc. ; film anti-effraction comme sur les plaquettes d'Orobuprè° (*buprénorphine*) ; cran de sécurité comme sur la boîte de Galafold° (*migalastat*).

mide), Triflucan° (*fluconazole*), etc. ; film anti-effraction comme sur les plaquettes d'Orobuprè° (*buprénorphine*) ; cran de sécurité comme sur la boîte de Galafold° (*migalastat*).

Protéger les enfants grâce à la présence de bouchon-sécurité



Manipulation à domicile des antitumoraux oraux : des risques à prendre plus au sérieux

En 2019, l'accompagnement par les pharmaciens des patients atteints d'un cancer, traités par chimiothérapie orale à domicile, est censé faire l'objet d'une convention avec l'Assurance maladie et d'une rémunération (7).

La manipulation des antitumoraux oraux est moins délicate que celle des formes injectables, soumise à des précautions élevées en milieu hospitalier (b). La

b- La dangerosité des cytotoxiques anciens pour les personnes les manipulant est relativement connue. Mais selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) états-unien, bien d'autres médicaments sont à considérer : abiraterone (Zytiga°), sunitinib (Sutent°), vémurafénib (Zelboraf°), etc. Ainsi que d'autres médicaments aux propriétés cancérigènes, mutagènes, ou fœtotoxiques voire tératogènes ; ou ceux exposant à une toxicité à faibles doses. Par exemple : alitrétinoïne (Toctino°) ; azathioprine (Imurel° ou autre) ; colchicine (Colchicine Opocalcium°) ; finastéride (Chibro-Proscar°, Propecia° ou autre) ; etc. (réf. 9).

toxicité de ces médicaments, leur utilisation croissante à domicile, les insuffisances et la complexité de leurs conditionnements, sont à prendre en compte lors d'une utilisation notamment par des personnes peu familiarisées avec leur maniement (8).

Informer les patients, faire progresser les notices.

La préparation des antitumoraux cytotoxiques injectables expose à des risques élevés : toxicité par contact direct cutané et par inhalation, diffusion dans l'environnement, imposant des mesures protectrices strictes. Des études ont montré la présence d'antitumoraux dans les urines de préparateurs et infirmiers exposés (8). En ambulatoire, les pharmaciens, les infirmiers, les patients et leur entourage ont intérêt à s'inspirer des mesures suivantes :

- exclusion des femmes enceintes ou pouvant l'être, et des femmes allaitantes, de la préparation des doses ;
- utilisation de gants ;
- confinement de la zone de préparation ;
- signalisation visuelle du préparateur afin qu'il ne soit pas dérangé ;
- prévention de la diffusion du médicament dans l'environnement en anticipant la production des déchets : notamment extraire ou rompre le comprimé au-dessus d'un papier jetable, mesurer le volume d'une forme buvable telle que la suspension de *mercaptopurine* au-dessus d'un support à la fois absorbant et imperméable, tel qu'une alèse jetable, etc. ;
- gestion attentive des excréta qui contiennent des résidus cytotoxiques (vomissements, selles, urines) en les recueillant éventuellement dans un récipient en acier inoxydable, et en les éliminant dans les toilettes, faute d'une filière d'élimination écologique spécifique (8).

Le *cyclophosphamide* est retrouvé dans la sueur, ce qui justifie certaines précautions, par exemple un lavage à part des vêtements du patient (8).

Ces conseils de prudence connus de longue date sont rarement mentionnés dans les notices. En pratique, des consignes succinctes de manipulation figurent dans certaines notices, comme celle de *Siklos*° (*hydroxycarbamide*) et pas dans d'autres, comme celle de *Novatrex*° (*méthotrexate*).

Des conditionnements divers et à risque.

La base de données sur les médicaments Thériaque (www.theriaque.org) répertorie environ 70 spécialités d'anticancéreux en flacons-vrac sur le marché français. Ces conditionnements font courir plus de

risques de contamination, voire de perte d'un comprimé à l'insu du patient. Les présentations en plaquettes, de préférence unitaires, sont de meilleurs choix. Examinés en 2018 : *Novatrex*° (*méthotrexate*) en plaquettes est préférable à *Méthotrexate Bellon*° en flacon-vrac sans bouchon-sécurité. En 2018, nous n'avons pas observé de plaquette d'antitumoral recouverte d'un film anti-effraction, ni de boîte d'antitumoral munie d'un cran de sécurité pour éviter l'ingestion accidentelle par un enfant.

De plus, des posologies progressives telles que celle du *vénetoclax*° (*Venclyxto*°) ou régressives selon les effets indésirables telles que celle du *ribociclib* (*Kisqali*°), génèrent des plans de prises complexes qui nécessitent d'en vérifier la compréhension par les patients. Cette complexité se reporte parfois sur les présentations mises à disposition (nombreux dosages, conditionnements particuliers).

En pratique Pallier les défauts des conditionnements

Les soignants qui interviennent aux diverses étapes de prescription, dispensation, préparation des doses, administration et surveillance du traitement, sont bien placés pour observer les dangers potentiels et les erreurs liés aux conditionnements et à leur manipulation, et pour les déclarer aux autorités de pharmacovigilance. C'est pour que les professionnels de santé puissent anticiper ces risques et mieux protéger les patients que le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé la mise à disposition des maquettes de conditionnements au sein des annexes des dossiers de demande d'AMM (1). Début 2019, ni l'ANSM ni l'Agence européenne du médicament (EMA) ne s'y sont conformées !

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

Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Bilan 2017 du conditionnement : la qualité en progression mais encore beaucoup de dangers" *Rev Prescrire* 2018 ; **38** (414) : 294-299.
- 2- ANSM "L'ANSM publie ses recommandations sur l'étiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide. Point d'information" 28 février 2018 : 1 page.
- 3- ANSM "Les erreurs médicamenteuses en ville. Bilan et analyse des déclarations : partager, comprendre et prévenir" 28 novembre 2018 : 20 pages.
- 4- Liebe AM "Des conditionnements adaptés : une utopie ?" *Rev Prescrire* 2018 ; **38** (417) : 553-554.
- 5- Espesson-Vergeat B et Moya-Fernandez N "La marque "ombrelle" dans le secteur du médicament, une pratique à surveiller" *RGDM* 2018 (68) : 135-153.
- 6- European commission "Notice to applicants. A guideline on summary of product characteristics (SmPC)" septembre 2009 : 29 pages.
- 7- APM "Assurance maladie et pharmaciens réfléchissent à l'accompagnement des patients sous chimiothérapie orale" 9 avril 2018 : 1 page.
- 8- Cnhim "Anticancéreux : utilisation pratique 7^e édition" *Dossier du Cnhim* 2013 : 20-24 et 27-31.
- 9- CDC "Niosh alert. Preventing occupational exposures to anti-neoplastic and others hazardous drugs in health care settings" 2016 : 42 pages.

Conditionnement dangereux depuis des décennies avec un médicament cytotoxique (*Méthotrexate Bellon*°) : flacon-vrac sans bouchon-sécurité



©Prescrire

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

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 chez des patients souvent écartés des essais cliniques (enfants, femmes enceintes, insuffisants rénaux, etc.), changement des posologies, restriction ou extension des indications, nouvelle contre-indication, etc. Ces évolutions conduisent à modifier le résumé des caractéristiques (RCP), destiné plutôt aux soignants (annexe I de l'AMM), et la notice, destinée aux patients (annexe IIIb).

La notice est le document d'information obligatoire destiné aux patients (article R. 5141-76 du Code de la santé publique). La présence d'une notice dans la boîte est un élément important de la sécurité des soins.

Diverses autorités à l'origine des notices : situation complexe. La notice est proposée par la firme lors d'une demande d'AMM ou de variation d'AMM, et validée par les autorités de santé. Elle fait l'objet de tests de lisibilité (1). Les AMM pour les médicaments commercialisés en France proviennent soit de l'Agence française des produits de santé (ANSM), soit de la Commission européenne après évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA). Les RCP et notices figurent alors sur les sites internet soit de l'ANSM, soit de la Commission européenne ou/et de l'EMA, parfois avec des dates différentes (lire le tableau).

En cas de réévaluation européenne pour raison de pharmacovigilance d'un médicament parfois ancien non autorisé par la Commission européenne (mais autorisé autrefois par chaque État membre concerné), c'est l'EMA qui arbitre après examen des données et émet des recommandations pour toute l'Union européenne. Ce processus est appelé "arbitrage" dans le jargon réglementaire. Dans ce cas, les RCP et notices révisés apparaissent d'abord, selon les cas, sur les sites internet de la Commission européenne ou de l'ANSM.

En France, il existe des autorisations dérogatoires permettant aux patients d'accéder à certains traitements pour lesquels aucune AMM n'a été accordée. Il s'agit des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ou de cohorte et des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), toutes délivrées par l'ANSM. L'Agence publie sur son site internet les RCP et notices des ATU de cohorte. Pour les RTU, l'information destinée aux soignants et aux patients se trouve au sein d'un protocole.

Trouver la dernière version d'une notice : parcours du combattant. Lorsque l'ANSM ou la Commission européenne autorisent la mise à jour d'une notice, par exemple l'ajout de mentions d'effets indésirables graves, il faut ensuite quelques mois pour que soient écoulées sur le marché les boîtes contenant la version antérieure. L'Atelier conditionnement de *Prescrire* constate régulièrement quantité de boîtes contenant une notice d'une version antérieure à celle actualisée par les agences.

Quand c'est la Commission européenne qui octroie l'AMM (autorisation initiale ou ses variations), les RCP, notice et décision d'autorisation sont disponibles sur le site internet de la Commission. Ils sont regroupés dans un dossier commun, le RCP et la notice se trouvant dans le document d'annexes, non daté. Seule la décision est datée et permet indirectement d'identifier la date du RCP et de la notice.

Mais depuis quelques années, la Commission européenne ne publie plus toutes les décisions et leurs annexes au fur et à mesure des variations, et se limite la plupart du temps à des mises à jour annuelles.

Sur le site internet de l'EMA, la section "Product information" du dossier d'un médicament comporte aussi une édition de la notice sans les versions antérieures. La date figurant dans la section "Product information" est celle de la dernière variation de l'AMM prise en compte. Il faut en déduire qu'il s'agit de la date de la notice accessible.

L'exemple suivant illustre la situation.

Un exemple concret. Suite à une réévaluation européenne, il a été ajouté dans la notice de la *nifedipine* injectable (Loxen[®]) des mentions relatives à un effet indésirable grave, l'œdème pulmonaire aigu, en cas d'utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (n° 366 p. 262). Les AMM de Loxen[®] injectable ont été accordées à l'origine par chaque État membre concerné. La réévaluation a donc fait l'objet d'un arbitrage par l'EMA, entériné le 20 décembre 2013 par la Commission européenne (2).

Dans le conditionnement que nous avons acheté en officine début 2014, la notice datait de septembre 2011 (3). Puis, début avril 2014, nous avons constaté que dans le Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM figurait encore une notice d'avril 2013, antérieure à la réévaluation. Pourtant la nouvelle notice découlant de la réévaluation de décembre 2013 figurait depuis 2014 sur le site de la Commission européenne. Par conséquent, début 2014, au moins 3 versions de la notice de Loxen[®] injectable étaient accessibles, avec un différentiel de 26 mois.

[suite page 3] ►►

Sources officielles sur internet des notices des médicaments du marché français début 2019

Source	Que trouver ?	Comment chercher ?	Adresse internet
Agence française des produits de santé (ANSM)	Les RCP et les notices d'AMM délivrées par l'ANSM au sein du Répertoire des spécialités pharmaceutiques, dite base des AMM Ecodex. Cela concerne les spécialités autorisées sous AMM par l'ANSM, qu'il y ait ou non commercialisation, et même si les AMM ont été retirées (a).	Via le moteur de recherche par dénomination commune ou nom commercial, notamment.	agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex (via Chrome)
	Les protocoles, RCP et notices des ATU de cohorte en cours, ainsi que d'ATU nominatives quand elles sont protocolisées.	Au sein de la liste des ATU de cohorte ou des ATU protocolisées par ordre de nom commercial ou de DCI.	https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours
	Les protocoles des RTU, qui comportent une annexe dénommée « note d'information destinée aux patients » (b).	Au sein de la liste des RTU par noms commerciaux ou par DCI.	https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU
Base de données publique sur les médicaments	Les RCP et les notices des médicaments actuellement commercialisés en France et de ceux qui ne le sont plus depuis moins de 3 ans (non datés pour ceux de l'Union européenne), ainsi que les avis de la Commission de transparence, des informations de prise en charge, des informations sur les réévaluations en cours (a).	Via le moteur de recherche par DCI ou par nom commercial. Cette base est accessible directement au lien ci-contre ou via le site de l'ANSM ou celui du Ministère de la santé.	http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
Commission européenne	Les AMM ainsi que leurs variations (regroupant décisions et annexes, dont les RCP et les notices) au sein de l'Union Register et au chapitre « medicinal products for human use ». Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation. Depuis début 2019, l'Union Register renvoie de plus aux liens des bases nationales d'AMM de 22 États membres.	Au sein de la liste par ordre alphabétique du nom commercial.	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm
	Les décisions et annexes (regroupant les RCP et notices) à la suite d'arbitrages européens, au sein de l'Union Register et au chapitre « Procedures for nationally authorised medicinal products » et diverses procédures de variations communautaires comme celles découlant de l'évaluation des PBRE (alias PSUR) relatifs à des médicaments autrefois autorisés par chaque État membre concerné.	Au sein de la liste par ordre alphabétique de l'un des noms commerciaux utilisés dans l'Union européenne ou de la DCI, selon les cas.	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm
Agence européenne du médicament (EMA)	Les RCP et les notices, mais sans la décision datée, au sein de la section « Product information » d'un EPAR (c). Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation.	Via le search général en saisissant le nom commercial puis en cliquant sur le lien correspondant à l'EPAR.	https://www.ema.europa.eu/en/medicines

Sigles

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

DCI : dénomination commune internationale

EPAR : european public assessment report : c'est-à-dire la fraction publique très

résumée d'un dossier d'évaluation bien plus volumineux détenu par l'EMA

PBRER : Periodic benefit-risk evaluation report (alias PSUR pour periodic safety

update report) : rapports périodiques d'évaluation des notifications d'effets indésirables établis par les firmes pour les agences

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

a- Le Répertoire des spécialités de l'ANSM précise notamment quels médicaments sont commercialisés et quelles AMM ont été retirées. Selon nos tests, la plus ancienne AMM au sein du Répertoire date de 1966 (DT Polio Mérieux[®]). On y retrouve d'anciennes AMM retirées telles Anorex[®] gélules (amfépramone) de 1979 ou Mediator[®] (benfluorex) avec mention « retirée le 20/07/2010 ». Par contre l'AMM de Mediator[®] ne figure plus dans la Base de données publique des médicaments.

b- Pour les RTU, l'information destinée au patient est dispersée sur deux sources : la notice de l'AMM du ou des médicaments concernés publiée au Répertoire des spécialités de l'ANSM + la note d'information destinée au patient spécifique de l'usage hors AMM qu'encadre la RTU, présente en annexe du protocole de cette RTU. Pour en savoir plus lire dans le n° 374 p. 888.

c- Sur le site de l'EMA, la date de la dernière variation prise en compte par le site est signalée par un code. Par exemple, au 16 janvier 2019 pour Orfadin[®] (nitisinone) : 20/11/2018 Orfadin - EMEA/H/C/000555 - PSUSA/00002169/201802.

► [suite de la page 1] **Exiger une base nationale d'information sur les médicaments complète et à jour.** La diversité des procédures administratives complique grandement l'accès des patients et des soignants aux RCP et notices les plus récents. En 2013, les autorités françaises ont rendu accessible en ligne une Base de données publique des médicaments qui regroupe les RCP et les notices, qu'il s'agisse d'autorisations par l'ANSM ou par la Commission européenne. Cette base contient aussi les avis de la Commission de la transparence et d'autres informations sur la prise en charge. Ce qui est un progrès.

Mais lorsqu'il s'agit d'AMM autorisées par la Commission européenne, cette base redirige sur un fichier pdf de notice de la Commission non daté.

Les autorités de santé ont la responsabilité d'informer les patients sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, et les contre-indications des médicaments qu'ils utilisent. L'accès aux notices actualisées via internet est un moyen de pallier le délai de remplacement des notices dans les boîtes de médicaments, et pour informer les patients quand le conditionnement n'est pas remis au patient, par exemple lors de soins hospitaliers. Encore faut-il que cet accès soit conçu pour faciliter la consultation des notices actualisées. Début 2019, en France, il manque toujours un tel type d'accès à toutes les notices datées et les plus récentes. Nous décrivons dans le tableau ci-dessus les moyens, complexes, d'accéder début 2019 aux notices des médicaments actualisées.

©Prescrire
actualisation février 2019

-
- 1- Commission européenne "Notice to applicants. Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union. Revision 14.4" juillet 2018 : 45 pages.
 - 2- Commission européenne "Referral-Nicardipine" 20 décembre 2013 : 26 pages.
 - 3- Novartis "Notice boîte-Loxen^o injectable" Lot S0531 : 2 pages.