

Bilan 2014 du conditionnement des médicaments : les autorités doivent orienter vers plus de progrès



Résumé

- En 2014, *Prescrire* a examiné environ 250 conditionnements de médicaments. Quelques progrès, concernant plutôt des médicaments récents, se détachent d’une situation globalement inquiétante en termes de sécurité des soins.
- Si les risques d’intoxications accidentelles par des enfants semblent davantage pris en compte par les firmes et les agences du médicament, le niveau de protection reste globalement faible en l’absence de mesures exigeantes par les autorités.
- Trop souvent, le conditionnement des nouveaux médicaments est médiocre voire risqué au moment de la mise sur le marché. Et la qualité des conditionnements des médicam-

ments anciens est préoccupante. Les firmes ne s’y investissent plus et les agences n’utilisent pas assez les opportunités offertes par les réévaluations pour les faire progresser.

- L’étiquetage inapproprié de certains médicaments injectables reste une source de dangers parfois très graves.
- L’agence française des produits de santé (ANSM) n’a pas donné de suites visibles aux demandes de réévaluation des gammes ombrelles suggérant leur interdiction. En 2014, ces gammes purement marketing continuent à s’étendre. Elles sont sources de confusions et de surconsommation et entravent une automédication raisonnée.
- La qualité des notices s’améliore grâce aux tests de lisibilité. Trouver

la dernière version à jour sur internet reste cependant difficile. La base publique française de données sur les médicaments, en ligne depuis 2013, répond insuffisamment aux besoins d’accès aux notices et doit encore progresser.

- En 2014, des signes de progrès sur plusieurs conditionnements montrent que leur rôle dans la sécurité des soins est davantage perçu. Mais la persistance des dangers dans un marché de conditionnements “inachevés”, complexes, ou de qualité médiocre, pose la question de la responsabilité des firmes et des agences dans les accidents passés et actuels.

Rev Prescrire 2015 ; 35 (376) : 137-143.

En 2014, dans le cadre des dossiers d'évaluation des nouvelles spécialités ou de celles ayant évolué (nouvelles indications, compléments de gamme, etc.), *Prescrire* a examiné environ 250 conditionnements de médicaments.

Le rôle des conditionnements dans la sécurité des soins paraît souvent sous-estimé, quand il n'est pas ignoré (1). Les objectifs marketing ou la recherche du moindre coût de fabrication vont souvent à l'encontre de la qualité des conditionnements et génèrent parfois des risques. Pourtant, dans un marché encore trop marqué par la non-qualité, beaucoup de solutions satisfaisantes existent et certaines sont constatées chaque année par *Prescrire*. En 2014, des signaux de progrès se détachent d'une situation globalement inquiétante.

DCI : évolution progressive vers davantage de lisibilité

Des étiquetages de qualité doivent aider les patients et les soignants à mémoriser le vrai nom de leurs médicaments, c'est-à-dire la dénomination commune internationale (DCI). Les mentions de DCI sur les boîtes ou sur les conditionnements primaires (plaquettes, flacons, unidoses, etc.) sont souvent peu lisibles, et parfois plus lisibles du tout après découpe d'alvéoles d'une plaquette non unitaire pour préparer un traitement.

En 2014, les unidoses de trois collyres et une plaquette de comprimés examinées ne mentionnent aucune DCI (ce qui leur vaut un Carton jaune du conditionnement par *Prescrire*, lire page 87). Pour d'autres spécialités, la DCI figure de manière trop peu lisible sur la boîte ou sur les plaquettes (caractères trop petits, peu de contraste) : c'est le cas par exemple avec le *propylthiouracile* (Propylex[®]) ; le *piribédil* oral (Trivastal[®]) ; le *diclofénac* commercialisé sous le nom FlectorEffigel[®].

À l'opposé, depuis quelques années, des firmes ont fait le choix de valoriser les mentions de DCI sur les boîtes. Le nom commercial reste souvent prépondérant, mais les DCI apparaissent distinctement et parfois d'une couleur différente des autres

mentions, en caractères gras bien lisibles. Les cas notables en 2014 sont par exemple : la *brimonidine* en gel (Mirvaso[®]) ; le *pomalidomide* (Imnovid[®]) ; le *sofosbuvir* (Sovaldi[®]) ; le *vémurafénib* (Zelboraf[®]). La DCI est encore plus lisible quand les firmes renoncent à un nom de fantaisie, incluent la DCI dans le nom commercial et la mettent en valeur sur les boîtes : Baclofène Zentiva[®] ; Colchicine Opocalcium[®] ; Néfopam Mylan[®] ; etc.

Enfants et risques d'intoxication : des solutions pour éviter les accidents

La protection des enfants vis-à-vis d'un risque d'ingestion accidentelle est un aspect important du conditionnement. Des conditionnements sécurisés qui empêchent ou retardent l'accès à un médicament dangereux devraient être la norme. Des moyens simples existent mais ne sont pas retenus par les firmes ni exigés par les agences.

En 2014, il a été attribué un Carton rouge à dix spécialités au Palmarès *Prescrire* du conditionnement en raison de l'absence de bouchon-sécurité (lire page 86). Ces spécialités renferment pour la plupart des quantités élevées d'un médicament psychotrope antiépileptique, neuroleptique ou opioïde, ou parfois de l'alcool à titre élevé, qui exposent les enfants à de graves surdoses en cas d'ingestion.

En 2014, en France, une spécialité à base de *minoxidil* à 5 % sous forme de mousse cutanée a été commercialisée avec un bouchon qui peut être bloqué et difficile à déboîter. Mais ce progrès contraste avec l'ensemble des flacons de *minoxidil* en solution disponibles en France dépourvus de bouchon-sécurité.

Autre exemple positif : suite à des troubles graves notifiés lors de l'ingestion accidentelle par des enfants d'un gel de *brimonidine* (Mirvaso[®]) en cours de développement, le tube contenant le gel a été commercialisé muni d'un bouchon-sécurité (2). Il s'agit du premier bouchon-sécurité examiné par *Prescrire* sur le tube d'une forme destinée à l'application cutanée ; bouchon apparemment efficace selon nos tests.

Plaquette ou flacon de sécurité : le choix laissé aux firmes ?

La sécurité vis-à-vis des comprimés et des gélules devrait être aussi un objectif prioritaire des agences en 2015. Plusieurs nouveaux cytotoxiques sont commercialisés en flacon-*vrac* avec bouchon-sécurité. Mais ces présentations en *vrac* n'ont pas la qualité des plaquettes-sécurité où chaque alvéole est recouverte d'un film difficile à peler pour un jeune enfant.

Le progrès important des plaquettes-sécurité par rapport aux flacons est que les doses peuvent être séparées tout en restant identifiables, ce que ne permet pas un flacon-*vrac*. Les exemples de plaquette-sécurité sont trop rares : en 2014, nous avons noté le *fantanyl* commercialisé sous le nom Recivit[®]. Mais les conditionnements de la plupart des médicaments disponibles sous plaquettes, y compris cytotoxiques, ne sont pas sécurisés.

Des solutions de sécurité-enfants existent sur le marché, d'autres sont proposées (a). Les agences les ont-elles identifiées, testées, sans attendre qu'elles soient appliquées au bon vouloir des firmes ?

Anciens médicaments : inertie = danger

Les réévaluations d'anciennes substances à l'initiative de l'Agence française des produits de santé (ANSM) ont eu peu d'impact sur les conditionnements.

En 2014, suite à une réévaluation, le *métoclopramide* buvable (Primpéran[®]) a été réautorisé chez les enfants. Auparavant, il n'y avait pas de dispositif doseur dans la boîte. Une seringue graduée en mg a été ajoutée mais le flacon, qui est resté sans bouchon-sécurité, n'est toujours pas sûr.

[suite page 140] ►►

.....
a- Par exemple, une firme propose un conditionnement (Locked4kids[®]) qui paraît rendre difficile l'extraction des plaquettes d'une boîte de médicament par un jeune enfant. Les plaquettes sont empilées dans une barquette qui glisse dans la boîte façon tiroir. La barquette, une fois dans sa boîte, est bloquée. Pour la déloger, il faut appuyer simultanément sur deux zones au niveau de la boîte (<http://www.youtube.com/watch?v=8d1Ntaq0yul>).



Gammes ombrelles : une réévaluation sur le fond s'impose à l'ANSM

Une gamme dite ombrelle de médicaments est une gamme de médicaments différents partageant en partie un même nom de marque. Ainsi, des gammes Actifed°, Advil°, Clarix°, Doli°, Fluimucil°, Humex°, Nureflex°, Vicks°, contiennent : du *paracétamol* ; un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) tel l'*ibuprofène* ; des antitussifs (*codéthyline*, *dextrométhorphane*, *pholcodine*, *pentoxylvérine*) ; des substances à visée "fluidifiante" (*acétylcystéine*, *ambroxol*, *carbocistéine*, *guaifénésine*) ; divers antihistaminiques (*cétirizine*, *loratadine*, *oxoméazine*, *phéniramine*, *chlorphénamine*) ; de la *pseudoéphédrine*, un vasoconstricteur ; des dérivés terpéniques ; des anesthésiques locaux (*lidocaïne*, *tétracaïne*).

Administrativement, les noms diffèrent d'une spécialité à l'autre car ils comportent, en plus de la marque, des termes spécifiques tels que « *toux sèche adultes* », « *fièvre* », « *nuit* », etc. Mais sur les boîtes, c'est la marque ombrelle (Actifed°, Humex°, Vicks°, etc.) qui saute aux yeux, et les autres termes n'apparaissent que comme des indications. Deux boîtes portant une indication différente peuvent contenir la même substance et exposer à un risque de surdose en cas de prise simultanée.

Par rapport à la mise en valeur très voyante du nom de la gamme, les dénominations communes internationales (DCI) sont souvent peu lisibles.

Des graphismes masquant le nom des substances. Les gammes ombrelles se situent dans le domaine de l'automédication et sont fortement promues auprès du public.

Les boîtes de médicaments au sein d'une gamme ombrelle se ressemblent, au détriment d'une distinction selon leur contenu. Elles exposent à des confusions entre spécialités d'une même gamme ombrelle.

En 2007, Santé Canada a rapporté une confusion au sein d'une gamme ombrelle, qui a conduit une patiente à

la prise involontaire de *pseudoéphédrine* causant alors un accident vasculaire cérébral (n° 290 p. 911).

Banalisation du médicament. Les boîtes des médicaments appartenant à des gammes ombrelles arborent parfois des graphismes banalisant le médicament de manière caricaturale. Par exemple, sur la boîte du sirop Humex° à l'*oxoméazine* examinée en 2014, un sirop d'aspect caramélisé dégouline sous une nuit étoilée. Sur la boîte des sachets Surbronc° au *dextrométhorphane* est affichée la tête d'un personnage buvant "cul-sec" le contenu du sachet avec la mention « *arôme citron-punch* », d'autant plus malvenue que cet opioïde fait l'objet d'un usage détourné chez les adolescents (lire dans ce numéro page 105).

Flacons sans sécurité, doseurs imprécis. Le soin apporté par les firmes à l'apparence des gammes ombrelles contraste avec le peu d'attention portée à la sécurité du conditionnement : flacons de substances dangereuses souvent dépourvus de bouchon-sécurité, dispositifs doseurs imprécis (cuillères-mesures, gobelets) voire absents, notices peu informatives.

En 2014, un exemple flagrant est le sirop Biocadextro° (*dextrométhorphane*). Son flacon n'est pas sécurisé. Le dispositif doseur est un gobelet gradué, dispositif connu pour être imprécis (n° 328, p. 144, n° 373 p. 824). Pire, la notice mentionne une posologie en « *gobelet par prise* », sans préciser de quelle fraction il s'agit, exposant à une surdose par administration d'un gobelet entier (1).

Des alertes ignorées. En 2011 et 2012, les verbatims de la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Agence française des produits de santé (ANSM) révélaient que certains de ses membres avaient demandé une évaluation des risques des gammes ombrelles (2). En plus

des problèmes mentionnés ci-dessus, ils soulignaient qu'un même nom commercial pour des médicaments renfermant diverses substances conduisait à compromettre l'identification des substances et donc l'application des bonnes pratiques de pharmacovigilance. Aucune suite visible par les soignants et les patients ne semble avoir été donnée par l'Agence.

Domage car l'Agence devrait engager une réévaluation de fond des gammes ombrelles et mettre en place des actions visant à limiter les risques de confusion, voire interdire ces gammes ombrelles.

Gammes ombrelles = dangers. Début 2015, les gammes ombrelles sont encore de piètre qualité et dangereuses (a). Elles compromettent l'identification des médicaments par les patients, leur entourage et les soignants. C'est rendre service aux patients que de déconseiller les médicaments des gammes ombrelles, en expliquant leurs dangers, et de proposer si nécessaire des alternatives plus sûres. D'ici leur évolution radicale, ou leur interdiction.

Prescrire

.....
a- En 2013, Prescrire a délivré un Carton rouge à la spécialité Trophirès composé enfants°, suppositoires à base de paracétamol, dont la boîte ressemblait à celle des suppositoires Trophirès enfants° qui n'en contiennent pas. En 2014, Trophirès composé enfants° n'est plus commercialisé en France. Tant mieux !

.....
1- ANSM "Notice-Biocadextro" 17 avril 2012 : 6 pages.

2- Aïssaps "Commission d'AMM du 24 mars 2011. Verbatim" + "Commission d'AMM du 1^{er} décembre 2011. Verbatim" + "Commission d'AMM du 19 janvier 2012. Verbatim" + "Commission d'AMM du 28 juin 2012. Verbatim" : 140 pages.

► [suite de la page 138] En 2014, la firme commercialisant Kaneuron° (*phéno-barbital*) a fait évoluer la seringue orale de cet antiépileptique. La seringue est devenue plus sûre car elle ne porte plus deux types différents de graduations, sources de confusion et d'erreur de doses. Mais la boîte renferme toujours deux dispositifs doseurs différents (seringue et compte-gouttes) avec une notice peu éclairante. En 2013, l'ANSM avait déconseillé que soient fournis deux types différents de dispositifs doseurs au sein d'une même boîte (b)(3). Par ailleurs, le flacon de Kaneuron° ne comporte toujours pas de bouchon-sécurité.

Étiquetage du potassium oral : une action de sécurité à mener par l'ANSM. Une surdose en *potassium* expose à des troubles cardiaques graves, voire mortels. En 2011, un décès a été rapporté par l'ANSM avec du *potassium* injectable (4). En 2002, le Royaume-Uni a retiré le *potassium* injectable concentré des services de soins des hôpitaux (hors soins intensifs et services d'urgence) (n° 244 p. 747). En France, l'ANSM a su imposer des étiquetages de qualité pour le *potassium* injectable (n° 290 p. 903).

Mais, en 2014, l'examen par *Prescrire* des dossiers de Diffu K° et du Sirop potassium Richard° montre que des spécialités de *potassium* oral sont particulièrement mal conditionnées. Diffu K° est commercialisé depuis de nombreuses années, souvent connu sous l'appellation de Diffu K° 600, encore retrouvé dans des logiciels de prescription. Le nombre 600 correspond à la masse en mg de *chlorure de potassium* microencapsulé (incluant les masses des excipients d'enrobage).

Or, en juin 2013, une quantité se rapportant à du *potassium* élément a été ajoutée sur la boîte : 313 mg. Sur les plaquettes, figure encore la mention *chlorure de potassium* 600 mg. Pourtant, selon le résumé des caractéristiques (RCP), le *chlorure de potassium* (KCl) microencapsulé contient 80 % à 90 % de KCl. Et sur la fiche du Répertoire des spécialités de l'ANSM figure une dose de KCl de 480 mg à 540 mg. Curieusement, cette fourchette est traduite par une

seule quantité de *potassium*, 313 mg, mentionné sur la boîte. Sur d'autres éléments du conditionnement, la dose figure en milliéquivalents (8 mEq) en raison de l'usage de cette unité dans les services qui recourent au *potassium* injectable. L'étiquetage du dosage en *potassium* de Diffu K° est complexe et source de confusion.

Aussi examiné en 2014, le Sirop de potassium Richard° en flacon multidoses est commercialisé sans dispositif doseur, ce qui conduit à l'utilisation d'une cuillère domestique, avec l'imprécision avérée de ce type de doseur. Et le flacon ne comporte aucun bouchon-sécurité. Sous ce nom, des sachets unitaires correctement étiquetés sont aussi autorisés.

Injectables : trop d'étapes de préparation reportées sur les soignants, et des étiquetages à haut risque

La plupart des injectables unidoses nouvellement commercialisés et examinés en 2014 sont conditionnés sur la base d'un standard correct : seringue préremplie protégée dans une barquette operculée (c).

Mais, en 2014, nombre de substances injectables en flacons sont mises à disposition avec des contraintes importantes d'utilisation : formes nécessitant plusieurs étapes de reconstitution ou de dilution, diversité des expressions de dosages sur les étiquetages, cas de surremplissages qui exposent à des surdoses parfois graves. L'exemple le plus dangereux examiné en 2014 est celui du *cabazitaxel* (Jevtana°) (n° 372 p. 745).

Jevtana° : au moins 3 morts imputés à des surdoses. La boîte de Jevtana° renferme deux flacons : celui d'une solution de *cabazitaxel* à diluer et celui du solvant pour dilution.

Les deux flacons présentent un surremplissage pour pallier les déperditions lors de la préparation. La préparation aboutit à une solution à 10 mg/ml, contenant 73,2 mg dans 7,3 ml.

Mais, selon une logique qui paraît d'origine administrative, le dosage affiché sur la boîte et l'étiquette de Jevtana° est de 60 mg de *cabazitaxel*,

ce qui correspond à un volume de 6 ml. Les difficultés pour comprendre la préparation de la solution finale diluée, avec mentions de divers volumes et quantités sur le flacon de *cabazitaxel* et sur celui du solvant, ont conduit certains soignants à préparer une solution trop concentrée, avec des surdoses à la clé. Il y a eu 14 morts dont 3 directement imputées à l'erreur. Depuis, l'étiquetage a évolué, sans lever toute ambiguïté. Nous y reviendrons dans un prochain numéro.

Porter attention aux ambiguïtés sur les doses des injectables.

Les dangers que représente une confusion entre différentes expressions des quantités lors de la préparation de médicaments injectables ne sont pas nouveaux. Ainsi, en 2012, des clarifications ont dû être apportées aux RCP de Halaven° (*éribuline*) en raison d'une double expression des quantités, en sel d'*éribuline* et en *éribuline* base, source de confusion.

En 2014, nous avons relevé d'autres exemples d'injectables dont la préparation nous a paru complexe : le *dexrazoxane* commercialisé sous le nom Cyrdanax°, la *pixantrone* (Pixuvri°), la *trastuzumab emtansine* (Kadcyla°), le *tocilizumab* (Roactemra°).

L'ananinra (Kineret°) a été autorisé en novembre 2013 chez les enfants. En 2015, selon la firme, une nouvelle présentation devrait être commercialisée en France, avec une seringue spécifique, nouvellement graduée, pour ajuster la dose selon le poids de l'enfant. Dans l'intervalle, la seringue fournie dans la boîte est celle qui a été conçue pour les adultes, sans aucune graduation, d'où un risque de surdose si le médicament est utilisé chez les enfants.

Des conditionnements de médicaments injectables par voie intravéneuse sont à améliorer : flacons avec surremplissage pour l'*aflibercept* (Eylea°) et pour l'*ocriplasmine* (Jetrete°). Ces conditionnements pourraient être mieux adaptés avant mise sur le marché : réduction du surremplissage, et mise à disposition d'une seringue préremplie en alternative au flacon. En somme, ces conditionnements paraissent "inachevés" lors de la mise à disposition initiale du médicament.

Notices : besoin de pédagogie

La notice d'une spécialité pharmaceutique est le document d'information destiné aux patients. Elle doit évoluer au fil des connaissances sur le médicament.

Selon la réglementation, des tests de lisibilité par des patients sont censés améliorer leur intérêt pédagogique et informatif.

Notices d'AINS et grossesse : conservatisme de l'ANSM, mentions minimales. En 2014, *Prescrire* a confirmé sa position sur l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant la grossesse.

Au second trimestre de grossesse, des effets fœtotoxiques graves sont avérés, y compris en cas de prise brève de 3 jours (n° 358 p. 604-605). Or les notices ne contre-indiquent les AINS qu'à partir du 6^e mois de la grossesse. Il est beaucoup plus prudent d'écarter les AINS pendant tout le second trimestre, faute de preuve que le seuil du 6^e mois soit une limite pertinente.

La prise d'un AINS au 1^{er} trimestre de grossesse est à éviter, notamment en raison d'un risque d'avortement spontané et de malformations (5). En cas d'exposition régulière du fœtus, les doutes quant au risque de malformation cardiaque incitent à une surveillance du cœur de l'enfant à naître par échographie morphologique. Les notices d'AINS devraient refléter la réalité d'une telle situation clinique. Or sur les notices examinées en 2014, même pour les spécialités d'AINS en automédication, ne figure le plus souvent aucune réserve argumentée à l'utilisation de cette famille de médicament au 1^{er} trimestre de grossesse, hormis la nécessité d'un avis médical.

Pourtant, il existe des notices pédagogiques. Depuis quelques années, plusieurs notices reflètent un effort de présentation des risques les plus graves du médicament. Ils sont présentés de manière détaillée et pédagogique en tête de chapitre, détachés de la liste parfois longue et rebutante des effets indésirables classés par fréquence et organes. En 2014, la notice du cytotoxique *aflibercept* (Zaltrap^o) nous a paru particulière-

ment bien conçue sur ce point (6). La notice de ce médicament hospitalier ne sera peut-être pas remise aux patients, mais ils peuvent la retrouver sur internet (lire page 143).

D'autres exemples positifs de notices informatives ont été notés : celle de la quadrithérapie à base de *cobicistat* + *elvitégravir* + *emtricitabine* + *ténofovir* (Stribild^o) ou celle du *dolutégravir* (Tivicay^o) (7,8).

Ces progrès corroborent la tendance à l'amélioration de la qualité des notices des médicaments autorisés par procédure européenne d'AMM, sur lesquelles les tests de lisibilité auprès de groupes cibles de patients semblent avoir plus d'impact.

Notifier les erreurs, dangers et accidents pour pousser firmes et agences à agir

Des progrès constatés sur les conditionnements en 2014 et les années précédentes montrent une prise de conscience par les agences du rôle des conditionnements dans la sécurité des soins. Mais les exigences ne sont pas assez fortes et trop de médicaments nouveaux arrivent avec des présentations et des conditionnements approximatifs. Et trop peu de moyens et d'attention sont alloués à l'amélioration des conditionnements souvent médiocres des médicaments anciens.

La notification par les soignants et les patients d'erreurs ou de dangers, qu'ils aient ou non une incidence clinique, reste l'action la plus efficace au quotidien. En effet, ces notifications rappellent aux firmes et aux agences leur responsabilité dans les accidents imputés aux conditionnements et dans les dangers identifiés sur le marché, et les poussent à agir pour améliorer la sécurité des soins.

©Prescrire

b- Prescrire a participé à la consultation publique sur le projet de l'ANSM qui comportait des éléments sources de progrès. Au 5 janvier 2015, les recommandations définitives n'ont toujours pas été publiées sur le site de l'ANSM.

c- Parmi les vaccins grippaux commercialisés en France pour la saison 2014-2015, le conditionnement d'Influvac^o est minimaliste. La seringue préremplie n'est pas protégée dans une barquette operculée, mais seulement par sa boîte en carton.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Bilan 2013 du conditionnement : une situation pourtant facile à améliorer" *Rev Prescrire* 2014 ; 34 (364) : 144-148.

2- EMA-CHMP "Public assessment report for Mirvaso. EMEA/H/C/002642" 19 décembre 2013 : 107 pages.

3- ANSM "Projet : recommandations relatives aux dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses (hors produits homéopathiques)" 31 juillet 2013 : 2 pages.


4- ANSM "Erreur lors de l'administration du chlorure de potassium injectable" 2011 : 2 pages.

5- Prescrire Rédaction "À écarter en cas de grossesse : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)" *Rev Prescrire* 2013 ; 33 (358) : 604-605.

6- Commission européenne "Notice-Zaltrap" 27 juin 2014 : 11 pages.

7- Commission européenne "Notice-Stribild" 9 septembre 2014 : 12 pages.

8- Commission européenne "Notice-Tivicay" 16 janvier 2014 : 12 pages.



www.prescrire.org
Infos-Patients Prescrire

Les fiches Infos-Patients, révisées régulièrement, sont un support de communication avec les patients, téléchargeables sur www.prescrire.org. Par exemple, parmi les thèmes abordés dans ce numéro :

- Enfants et médicaments : limiter les accidents (novembre 2013)
- Médicaments : tout nouveau n'est pas tout beau (mars 2014)
- Arrêter la montée de lait (avril 2013)
- Syndrome de Lyell : rare mais grave (juin 2014)
- Soulager au mieux la douleur en soins palliatifs (juin 2014)

©Prescrire

Où trouver une notice à jour sur internet et comment 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 se traduisent par des variations d'informations au niveau du résumé des caractéristiques (RCP), qui est l'annexe I de l'AMM, destinée plutôt aux soignants, et de la notice destinée aux patients, qui est l'annexe IIIb, en France notamment.

La notice est le document obligatoire d'information 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. Mais parfois elle n'est pas remise au patient : en cas de traitement à l'hôpital, en cas de dispensation d'une partie seulement du conditionnement (par exemple avec les stupéfiants en soins ambulatoires).

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 page 143).

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 en recommandant 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 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 que quantité de boîtes contiennent une notice d'une version antérieure à celle actualisée par les agences.

Lorsque c'est la Commission européenne qui octroie l'autorisation (initiale ou ses variations), les RCP et les notices disponibles sur internet sont des documents dits « annexes » d'un document distinct dit « décision ». Or les annexes (RCP et notice) ne comportent aucune date. Seule la décision est datée. Le dossier complet regroupant décision et annexes, dont la notice, est disponible sur le site de la Commission européenne, et permet d'identifier la date.

Mais, en 2014, la Commission européenne n'a pas publié 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 de l'EMA, la page "Product information" du dossier d'un médicament, c'est-à-dire l'EPAR (European public assessment report), comporte aussi une édition de la notice (les versions antérieures disparaissant). Une date sur la page "Product information" du site indique la date 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 d'un ancien médicament, la *nicardipine* injectable (Loxen^o), des mentions relatives à un effet indésirable grave, l'œdème pulmonaire aigu, dans le cadre d'une utilisation comme tocolytique pendant la grossesse (n^o 366 p. 262). Les AMM de Loxen^o 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, depuis 2014, sur le site de la Commission européenne figurait la nouvelle notice découlant de la réévaluation, de décembre 2013. Par conséquent, début 2014, au moins 3 versions de la notice de Loxen^o injectable étaient accessibles, avec un différentiel de 26 mois.

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 cette base a encore des lacunes. Par exemple, pour la spécialité Rasilez^o (*aliskirène*), selon notre test sur cette base le 23 novembre 2014, nous avons été redirigés directement sur le fichier pdf d'une notice. S'agissant d'une notice de la Commission, elle n'était pas datée. Or, selon une consultation directe sur le site de la Commission, nous avons constaté que ce fichier correspond à une version de juin 2014, alors que le site de la Commission et celui de l'EMA publiaient déjà une version de la notice de septembre 2014, postérieure à une variation de pharmacovigilance.

Sources officielles sur internet des notices des médicaments du marché français fin 2014

Source	Que trouver ?	Comment chercher ?	Adresse internet
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.	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php
	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 à défaut de DCI.	http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2
	Les protocoles des RTU, qui comportent une annexe dénommée « note d'information destinée aux patients » (b).	Au sein de la liste des RTU par ordre de date d'autorisation.	http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1
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 2 ans (non datés pour ceux de la Commission 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 du Community Register et au chapitre « medicinal products for human use ». Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation.	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 du Community Register et au chapitre « EU referrals-human medicinal products ». Cela concerne les arbitrages sur 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
EMA	Les RCP et les notices, mais sans la décision datée, au sein de l'onglet « Product information » d'un EPAR (c). Cela concerne les spécialités autorisées par la Commission européenne, y compris en cas de réévaluation.	Par les boutons alphabétiques (A à Z) puis par ordre alphabétique du nom commercial.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Glossaire :

ANSM : Agence française des produits de santé
 AMM : autorisation de mise sur le marché

ATU : autorisation temporaire d'utilisation
 DCI : dénomination commune internationale
 EMA : Agence européenne du médicament

EPAR : european public assessment report
 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 telle Anorex[®] gélules (amfépramone) de 1979 ou Mediator[®] (benfluorex) avec mention « retirée le 20/07/2010 ». Par contre l'AMM de Mediator[®] ne figure déjà 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 25 novembre 2014 pour Rasilez[®] (aliskirène) : « 04/09/2014 Rasilez - EMEA/H/C/000780 -A31/0085 ». Ces codes ne sont pas explicités. Pourtant le segment A31 signifie une réévaluation pour pharmacovigilance.

Les autorités de santé doivent remédier à cette situation qui expose les patients à une méconnaissance d'un nouvel effet indésirable, d'interactions médicamenteuses, d'une contre-indication par exemple, et proposer sur internet une base qui centralise toutes les notices datées avec mises à jour sans délai.

Par ailleurs, les médicaments dont l'arrêt de commercialisation date de plus de deux ans disparaissent de la base publique, même ceux retirés pour raison de pharmacovigilance, ce qui est regrettable. Il est important que cette base conserve la mémoire des accidents sanitaires.

-
- 1- Commission européenne "Notice to applicants. Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union. Revision 14" Juillet 2013 : 40 pages.
 - 2- Commission européenne "Referral- Nicardipine" 20 décembre 2013 : 26 pages.
 - 3- Novartis "Notice boîte-Loxen[®] injectable" Lot S0531 : 2 pages.

©Prescrire