

# ADVERSE DRUG REACTIONS RELATED TO DRUG SHORTAGES

Retrospective and prospective studies on the French National  
Pharmacovigilance Database



**CRPV Angers** - Marina Babin, Delphine Bourneau-Martin , Marie Briet, Laurence Lagarce, Charlotte Mullet, Hilary Saïd  
**CRPV Dijon** - Aurélie Grandvullemin  
**CRPV Limoges** - Hélène Géniaux, Marie-Laure Laroche  
**AND THE FRENCH PHARMACOVIGILANCE NETWORK**

IMSN  
14 November 2022

Confidential - property of the CHU of Angers

# Drug Shortages

- Growing global health issue worldwide
- Drug shortage usually leads to changes in medications and/or involuntary discontinuation that can compromise patient safety
- No global data to date (only cases of ADRs and medication errors reported for anti-cancer drugs, anaesthetics, anti-infective drugs)

**=> Aim of this study = to evaluate patient safety in the context of drug shortages based on French pharmacovigilance database (RPVC cases)**

# Method

## 1- Retrospective study

1985 to 31 december 2019




Cases already recorded in the FVPD: inclusion criteria identified in the narratives (« stock » « shortage » « supply » « import » « batch withdrawal »)

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15550>

## 2- Prospective study

01 January 2020 to 30 June 2021



Health care media communication & coding guidelines for RPVC (LLT “Product supply issue” or “Product availability issue”).

Inclusion criteria = narrative & AE HLT “product supply and availability issues”

# Method

**All cases reviewed by a PV expert**



## **Exclusion criteria :**

- Not a drug shortage
- Duplicates



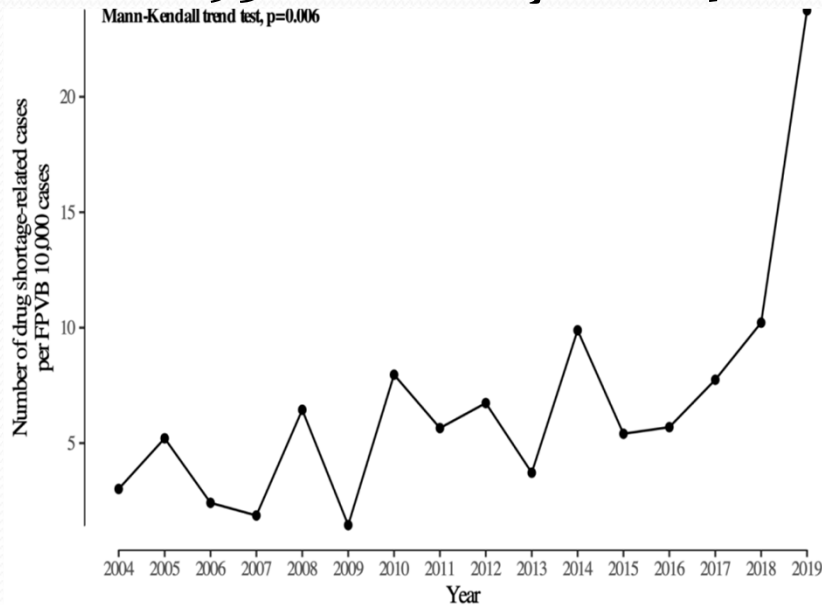
age, sex, shortage  
drugs, drug start date, drug  
indication, replacement  
drug, ADR, report  
date and ADR date (=>  
time to onset),  
expectedness,  
seriousness, ADR evolution  
and  
medication error.



**Assessment of drug  
shortage causality  
in ADR** (prosp study)  
Certain / doubtful

# Results – retrospective study -1985-2019

- 1895 cases analysed / 462 included (726 ADR)



**Main step, nature and cause :**  
 Administration (66.6%)  
 Dose error (52.9%)  
 Human factor (92%)

|   |                         |
|---|-------------------------|
| Worsening of the disease (n, %)                   | 69 (15.9%)              |
| due to the inefficiency of the replacement drug   | 58 (12.6%)              |
| due to the lack of replacement drug               | 11 (2.4%)               |
| <b>Medication error (n, %)</b>                    | <b>51 (11%)</b>         |
| <b>With AE/ without arm</b>                       | <b>41 (80%)/10(20%)</b> |
| Ineffectiveness of the replacement drug ** (n, %) | 67 (15.2%)              |
| ADR related to the replacement drug (n, %)        | 381 (86%)               |

# Results – prospective study -January 2020

## June 2021

- 465 cases analysed / **224 cases included** (300 ADR, 36 without arm)
  - Causality with drug shortage = certain 85%

|   | n (%)                                  |
|---|--|
| <b>Switch to replacement drug</b>                 | 204 (91.1%)                            |
| AE of the replacement drug                        | 131 (64.2%)                            |
| Ineffectiveness of the replacement drug           | 41 (20.1%)                             |
| <b>Medication error<br/>With AE / without arm</b> | <b>48 (21.4%)<br/>12(25%)/36 (75%)</b> |
| <b>Worsening of the disease</b>                   | 25 (11.2%)                             |
| due to the inefficiency of the replacement drug   | 21 (9.4%)                              |
| due to the lack of replacement drug               | 4 (1.8%)                               |

**Main step,  
nature and  
cause :**  
Dispensation  
(42%)  
Drug error  
(65%)  
Human factor  
(71,4%)

# Discussion- Conclusion

- About ME: more ME without AEs in prospective study => probably related to the culture of error / new mission RPVC
- Difficulties encountered / work prospects
  - Under notification
  - Drug shortage context difficult to identify
  - Worsening of the disease due to the lack of replacement drug = not in the scope of PV
  - Importance of the replacement drug whatever essential or not => anticipatory measures

# ACKNOWLEDGEMENTS



funding support





# Safety Alerts from ANSM

- Medication: alteplase and urokinase with multiple product names
- Context: supply voltage/stockout
- Identified risk: substitution between products
- ME with arm: cluster of haemorrhagic disorders

- Medication: BACTRIM (sulfamethoxazole/trimethoprim)
- Context: supply stockout with new formulation
- Identified risk: both products could coexist on the market with possible confusion
- Possible ME confusion with dosage error



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

INFORMATION AUX UTILISATEURS - MÉDICAMENTS - PUBLIÉ LE 10/09/2022

**Thrombolytiques : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement**

Actuellement, les deux thrombolytiques les plus utilisés à l'hôpital, Actilyse (altéplase) et Therasolv (urokinase), sont en tension d'approvisionnement au niveau mondial.



Actuellement, les deux thrombolytiques les plus utilisés à l'hôpital, Actilyse (altéplase) et Therasolv (urokinase), sont en tension d'approvisionnement au niveau mondial. Ce fait, en alternative aux produits Actilyse (urokinase) et Hérolyse (alteplase) ne sont pas disponibles, une date de retour à la normale des approvisionnements ne peut pas encore être estimée, bien que des approvisionnements soient régulièrement effectués.

**Actilyse fait pour cela l'objet d'une distribution centralisée.**

Dans l'attente et afin d'éviter la prise en charge des patients sans avoir élaboré une conduite à tenir avec une priorisation dans l'utilisation de ces médicaments :

**ACTILYSE (altéplase)**

Nous vous demandons de réserver l'utilisation d'altéplase en priorité aux indications suivantes :

- Accident vasculaire cérébral ischémique,
- Embolie pulmonaire,
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë.

ANSM - Page 1 sur 2 - 09.11.2022 15.51

Pour toute autre indication, il conviendra d'analyser les demandes en fonction du patient, de la gravité de sa situation et de la localisation du thrombus.

**THERASOLV (urokinase)**

Nous vous demandons de réserver l'utilisation d'urokinase aux indications suivantes :

- Occlusion aiguë des cathéters,
- Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre,
- Thrombose des dérivations ventriculaires externes,
- Fibromyose intra-utérine.

Des erreurs médicamenteuses liées au non-respect de la posologie et du mode d'administration de Therasolv nous ont été rapportées.

**Nous rappelons la nécessité de consulter la notice de Therasolv avant toute utilisation pour adapter la posologie en fonction de la réponse clinique.**

Ces conduites à tenir ont été élaborées en concertation avec la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, la Société Française Neuro-Vascular, la Société Française de Médecine Vasculaire, la Société Française de Radiologie, la Fédération de Cardiologie Interventionnelle, la Société Française de Hépatologie Digestive et Transplantation, la Société Française de Pathologie et la Société Française de Cancérologie.

PUBLIÉ LE 10/09/2022 - ME À JOUR LE 10/09/2022

**Thrombolytiques : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement**

RESPONSABILITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ - MÉDICAMENTS

ANSM - Page 2 sur 2 - 09.11.2022 15.51

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

**Lettre aux professionnels de santé**

11/10/2021

**Arrêt de la mise à disposition de BACTRIM, suspension buvable**  
Et mise sur le marché d'une nouvelle formulation :  
**BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable**  
(Sulfaméthoxazole - Triméthoprime)

Information destinée aux médecins généralistes, pédiatres, infectiologues, microbiologistes, pneumologues, urologues, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, et aux établissements grossistes-répartiteurs.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ELMEDICA souhaite porter à votre connaissance les informations suivantes :

**Résumé**

- En raison de problèmes industriels, la formulation actuelle de BACTRIM, suspension buvable ne peut plus être fabriquée.
- Dans ce contexte, une nouvelle formulation de cet antibiotique sous forme de suspension buvable est mise à disposition (BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable).
- La composition en substances actives est la même pour les deux formulations. Elles diffèrent par leurs excipients et leur présentation.
- Cette nouvelle formulation remplace définitivement l'ancienne présentation qui restera disponible jusqu'à épuisement des stocks.
- Il est attendu une coexistence des deux formulations sur le marché pendant quelques semaines. Dans un souci de bon usage et afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, cette situation impose une vigilance.

**Informations complémentaires**

Compte tenu de l'indisponibilité d'un des excipients, la spécialité BACTRIM, suspension buvable ne peut plus être fabriquée, ce problème n'impactant pas les autres présentations de BACTRIM.

Dans ce contexte, afin de continuer à garantir la prise en charge des patients, l'ancienne formulation BACTRIM suspension buvable (flacon de 100 mL, CIP : 34009 333 020 6 1) sera remplacée définitivement par une nouvelle formulation avec la spécialité :

**BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension buvable**  
Sulfaméthoxazole - Triméthoprime  
CIP : 34009 302 174 8 1

Si cette formulation est nouvelle en France, elle est déjà commercialisée dans d'autres pays européens depuis plusieurs années.

Cordialement,  
Stéphanie BOURGEOIS, pharmacienne

BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspension...  
En entente et en consultation des flacons de ce...  
voies urinaires supérieures, infections des vo...  
infections graves des voies urinaires, mast...  
bactérie, sévère typhoïde et paratyphoïde, s...  
Zivovir<sup>®</sup>, prophylaxie des infections causées...  
patients immunodéprimés. Il convient de tenir...  
utilisation appropriée des antibiotiques et de...  
BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL, suspensio...  
adjuvants de plus de 12 ans uniquement en

**Présentation de BACTRIM 40 mg/mL + 8 mg/mL**

Cette spécialité est présentée en flacon en ven...  
une cuillère-mesure transparente graduée à 1...  
cuillères-mesures sont identiques à celles de l'a...  
Le code CIP de cette spécialité est pas le mêm

**En consultation est déconseillée en sub...  
BACTRIM. Se référer à la base de données...  
publique.medicaments.gouv.fr**

**Excipients à effet notoire**

Acétone 9  
Phenyl méthyle...  
Hexamine 2,4,6...  
Hydroxyéthylcell...  
Parabénzocaine 0,01

Une information plus complète est disponible d...  
BACTRIM. Se référer à la base de données...  
publique.medicaments.gouv.fr

Conditions de mise à disposition de BACTR...  
de lots n'ayant effectué, l'ancienne présentati...  
est attendu une coexistence des deux formulat...  
Aussi dans un souci de bon usage et afin d'...  
impose une vigilance. Il est notamment de...  
formulation pour une même entorseance.

À cet égard, il convient de noter des différen...  
emballages extérieurs :

- Expression du dosage : Le dosage de l'ancienne formulation (soit 200 mg/mL) la dénomination de la nouvelle formulati
- Nom du titulaire de l'autorisation de m l'ancienne formulation (soit Roche S, nouvelle formulation merckone Luendo

**Declarations des effets indésirables**

Déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [www.sante.fr](http://www.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

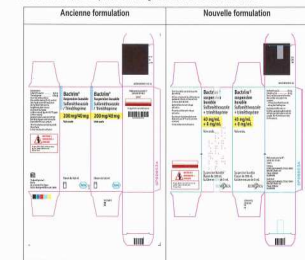
**Information médicale**

Pour toute question ou demande d'information complémentaire, vous pouvez vous adresser au Service d'Information Médicale d'ELMEDICA : [mir@umedica.com](mailto:mir@umedica.com)

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Stéphanie Van de Velde  
Head of Medical Affairs

A titre d'illustration, voir ci-dessous les emballages extérieurs des deux formulations :



**Declarations des effets indésirables**

Déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

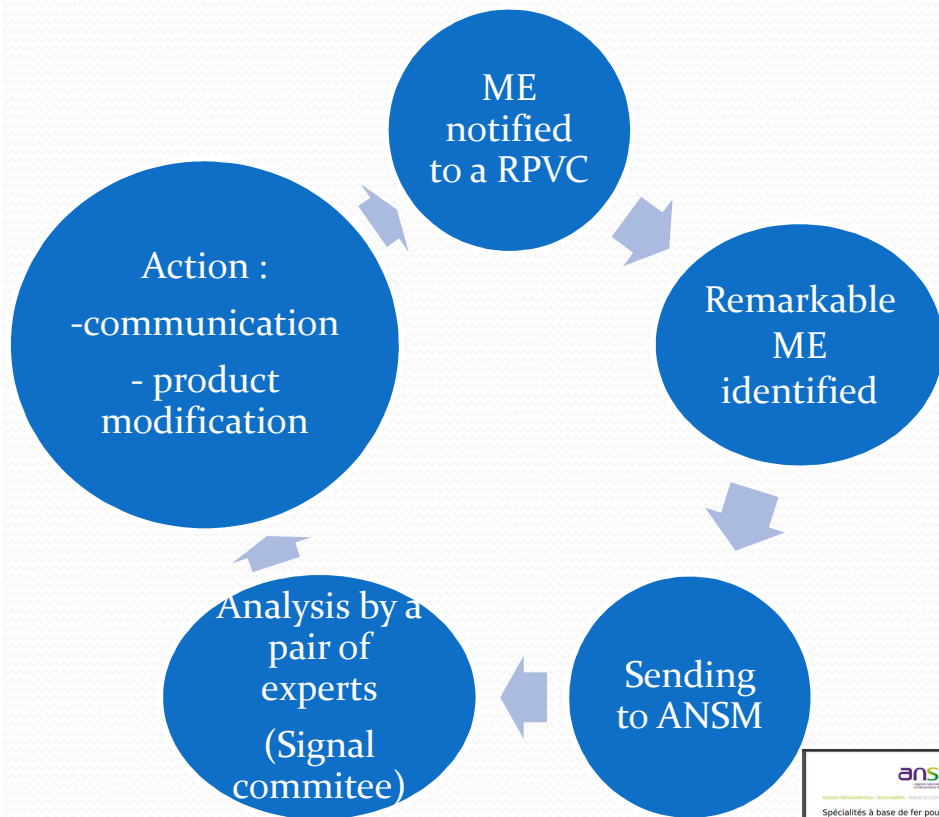
Pour plus d'information sur les médicaments, consultez [www.sante.fr](http://www.sante.fr) ou [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

**Information médicale**

Pour toute question ou demande d'information complémentaire, vous pouvez vous adresser au Service d'Information Médicale d'ELMEDICA : [mir@umedica.com](mailto:mir@umedica.com)

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

# New organisation for learning from reported MEs



- Since 10/2019, 32 meetings of the Signal committee took place
- For the 4 last meetings, we analysed 20 remarkable ME
- Examples
  - Haldol (haloperidol) and drop counting device: maximal dose available
  - Injectable Fer : ferric carboxymaltose and iron sucrose are not interchangeable. The identified risk from RPVC: anaphylactic choc

Prescrire

**ansm**  
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**Spécialité à base de fer pour injection intraveineuse (IV) - spécialités non interchangeables et risque d'erreur médicamenteuse**

**Composition et présentation**

|   |  |
|---|--|
| Collyrium ferrique<br>Orimel<br>Roidol 20, 30 ou 200. | Composé de ferrique ferrihydrate<br>Diferric<br>Roidol 20. |
|---|--|

**Posologie**

Dose adulte selon les besoins individuels, le volume de fer IV pour obtenir le résultat souhaité.

**Dose maximale par injection : 1000 mg par session**

**Mode d'administration**

**Préparation et vitesse d'administration - Injection intraveineuse**

**Précautions d'emploi**

**GRAINES D'ÉVITABLES**

**Fers intraveineux : gare aux confusions**

**BALISES**

**En parler sans peur**

**COGNATIONS**

**Confusion!**