

2023 update from 

Prevention measures taken by medicines agencies: are they effective?

Étienne Schmitt

Prescrire Editorial staff member
Prescrire Programme Éviter l'Évitable
(Preventing the Preventable)



“Acetaminophen-Related Harm: A Call for Improved Product Packaging”
ISMP Canada Safety Bulletin September 7, 2023; **23** (8): 1-5.

TABLE 1. Pack sizes of acetaminophen products for adults in select countries. (Note: units represent tablets or capsules; ● represents 10 units).

Country (year restrictions effective)	Restrictions on pack sizes and retail settings	Comparative pack sizes of acetaminophen products sold in pharmacies
United Kingdom (1998) ^{7,8}	<ul style="list-style-type: none"> Up to 16 units per package sold in non-pharmacy settings Up to 32 units per package sold in pharmacies 	
Denmark (2013) ⁹	<ul style="list-style-type: none"> Up to 10 units per package sold in non-pharmacy settings Up to 20 units per package sold in pharmacies 	
Australia (2025) ¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> Up to 16 units per package sold in supermarkets Up to 50 units per package sold in pharmacies, without supervision of a pharmacist Up to 100 units per package sold in pharmacies, under the supervision of a pharmacist 	
Canada (2003) ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> No pack size or retail setting restriction for <i>immediate-release</i> acetaminophen Examples (<i>immediate-release</i>): <ul style="list-style-type: none"> 65 g (200 units/bottle × 325 mg/unit) 500 g (2 bottles × 500 units/bottle × 500 mg/unit) Up to 50 units per package (or up to 650 mg per unit) of sustained-release formulations, sold in non-pharmacy settings 	

Note: Canadian products for infants and children have limited quantities of acetaminophen to reduce the risk of harm with accidental overdose.³

TABLE 1 (continued). Pack sizes of paracetamol products for adults in select countries.

Country (year restrictions effective)	Restrictions on pack sizes and retail settings	Comparative pack sizes of acetaminophen products sold in pharmacies
Finland (1976)	<ul style="list-style-type: none"> Up to 6 g per package only sold in pharmacies (12 units) 	
France (1981)	<ul style="list-style-type: none"> Up to 8 g per package only sold in pharmacies (16 units) 	



Reducing the size reduces the risk of life-threatening overdoses

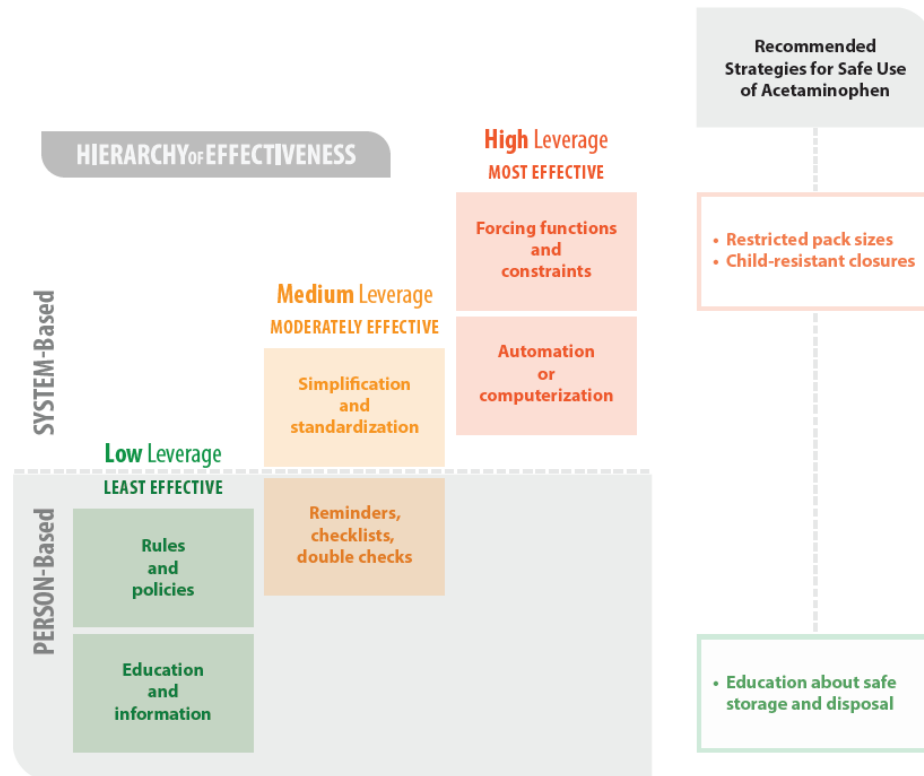


FIGURE 2. The key recommended strategies for safe use of acetaminophen are listed on the right alongside the Hierarchy of Effectiveness,¹⁸ which helps to illustrate relative impact with system improvement.

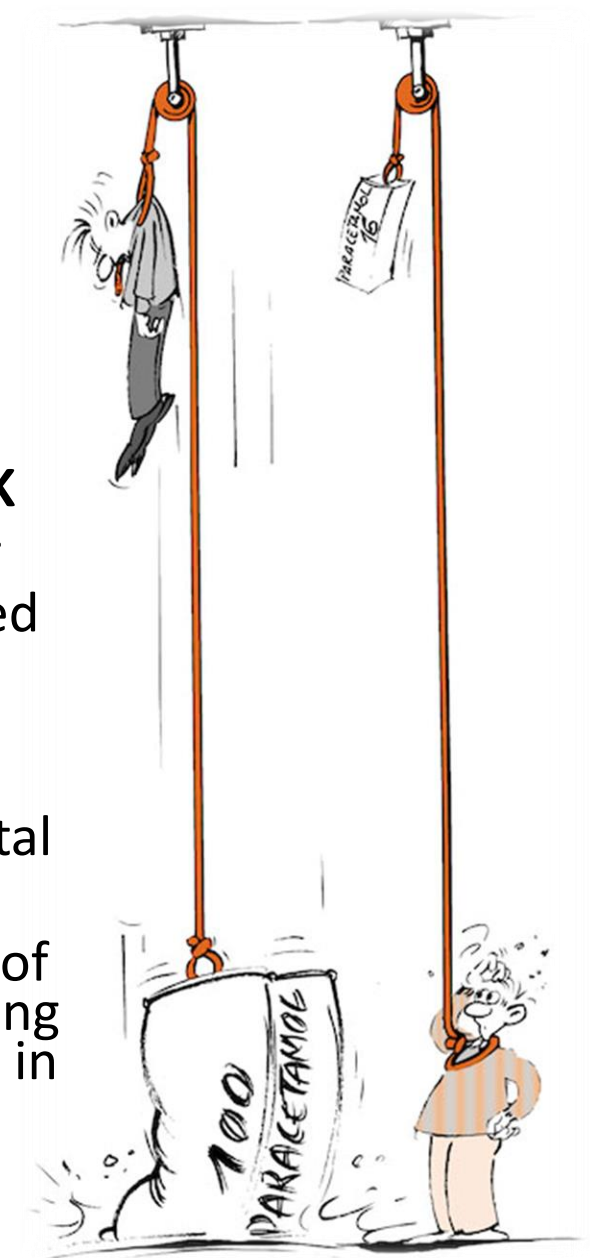
Health impact assessed only in the UK

21% lower incidence of suicide deaths attributed to paracetamol in England and Wales ($p = 0.01$)

30% reduction in hospital admissions

66% fall in the number of liver transplants following paracetamol overdoses in liver transplant centres

Prescrire Editorial Staff "Safety of paracetamol packaging in the United Kingdom" *Prescrire International* 2001 ; 10 (56) : 189.



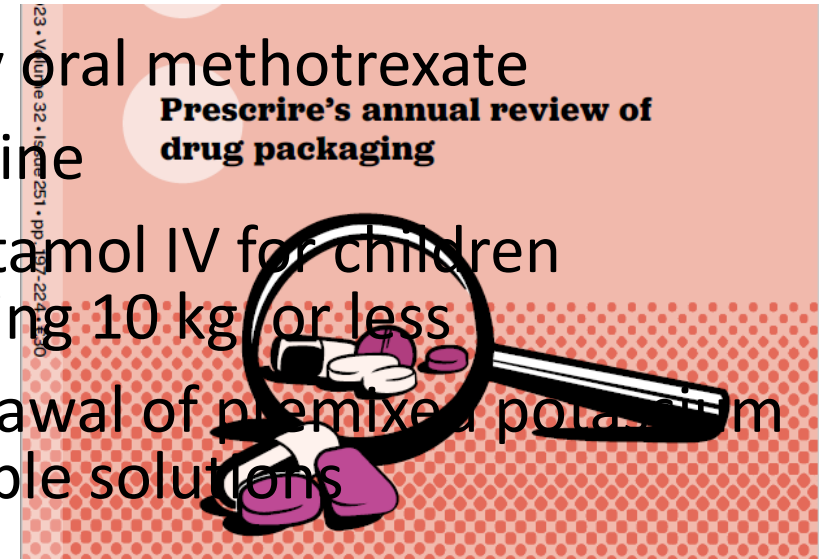


' current concerns on risk minimization measures

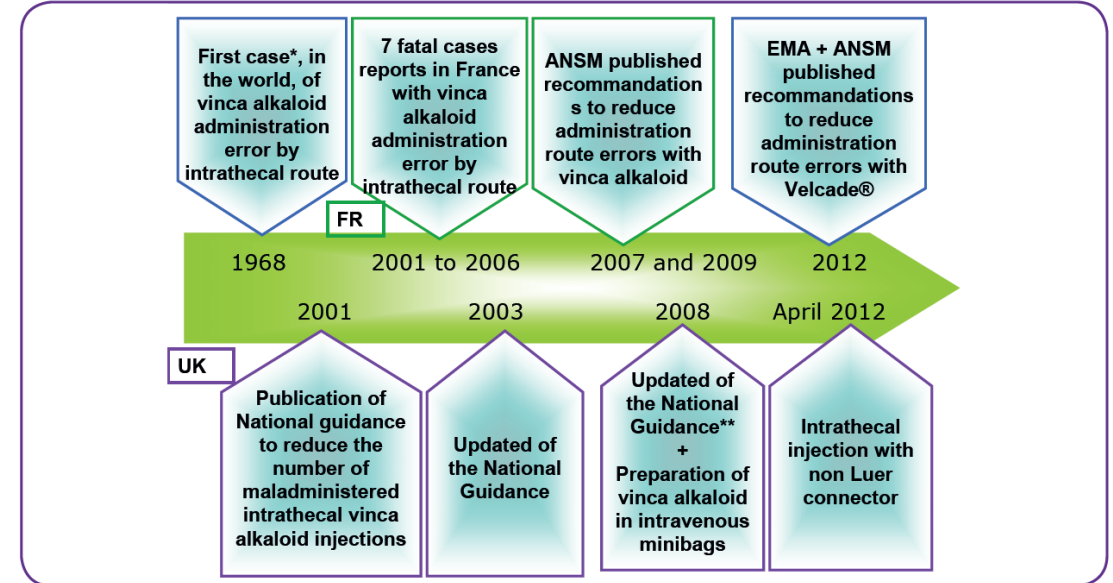
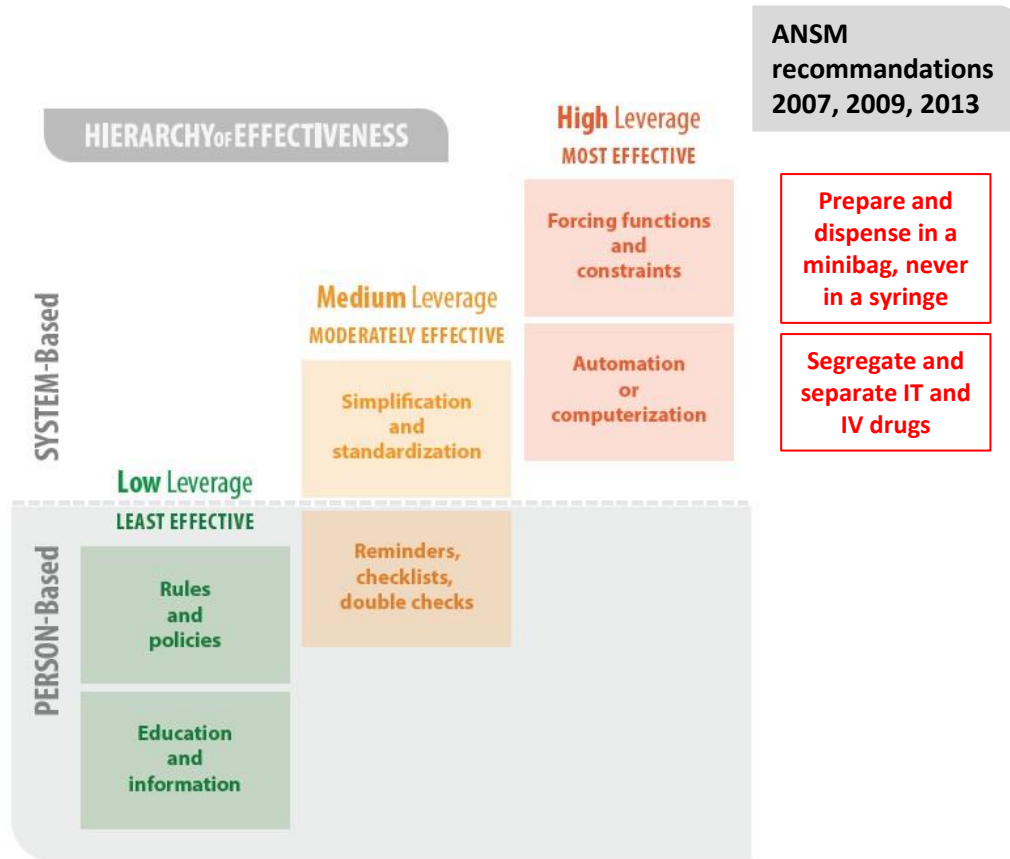


Issues from the systematic assessment of error risks related to new drugs and to packaging, naming, labeling, dosing devices, etc. by the Prescrire's Packaging Working Group

- Vinca alkaloids
- Weekly oral methotrexate
- Colchicine
- Paracetamol IV for children weighting 10 kg or less
- Withdrawal of premixed potassium injectable solutions

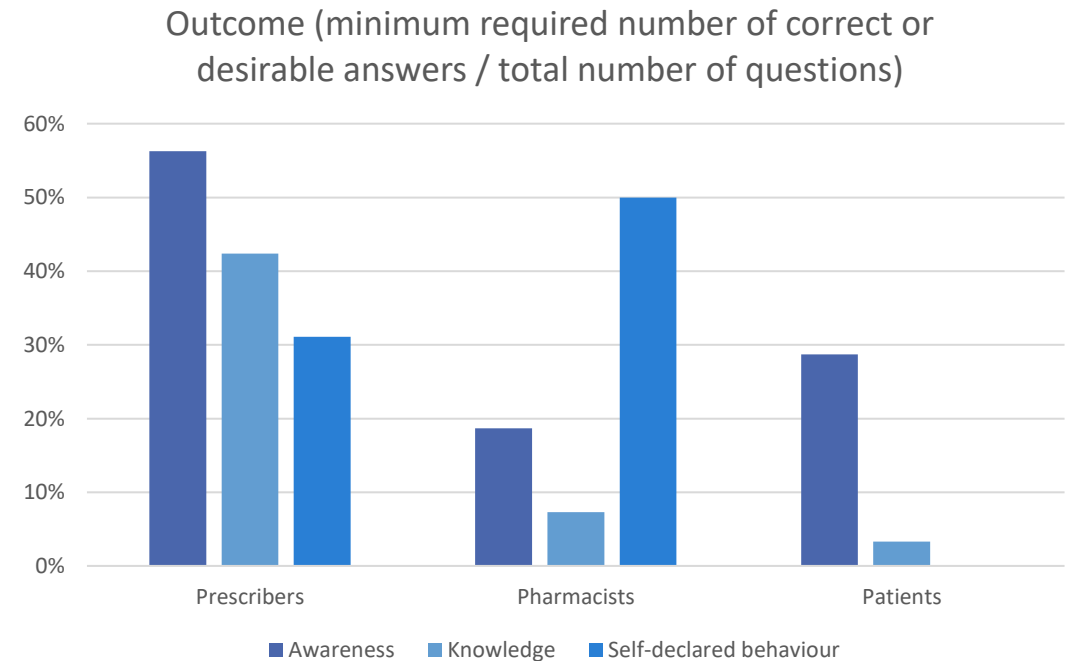
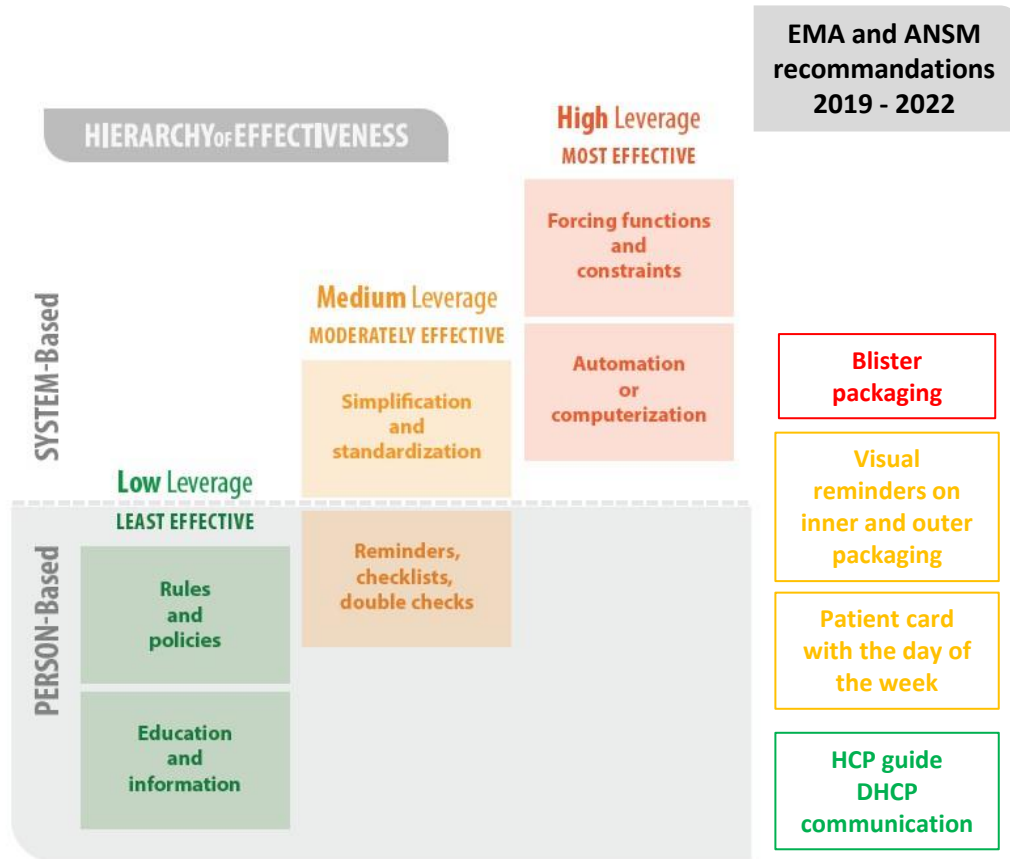


Vinca alkaloids in a minibag, never in a syringe



- 18 December 2008: last deadly French case of vincristine IR by syringe prepared by the hospital pharmacy and presented on the same tray
- 2 cases of error in 2013 linked to administration of IV drugs (unspecified) through the tubing of an external ventricular shunt (IT route)

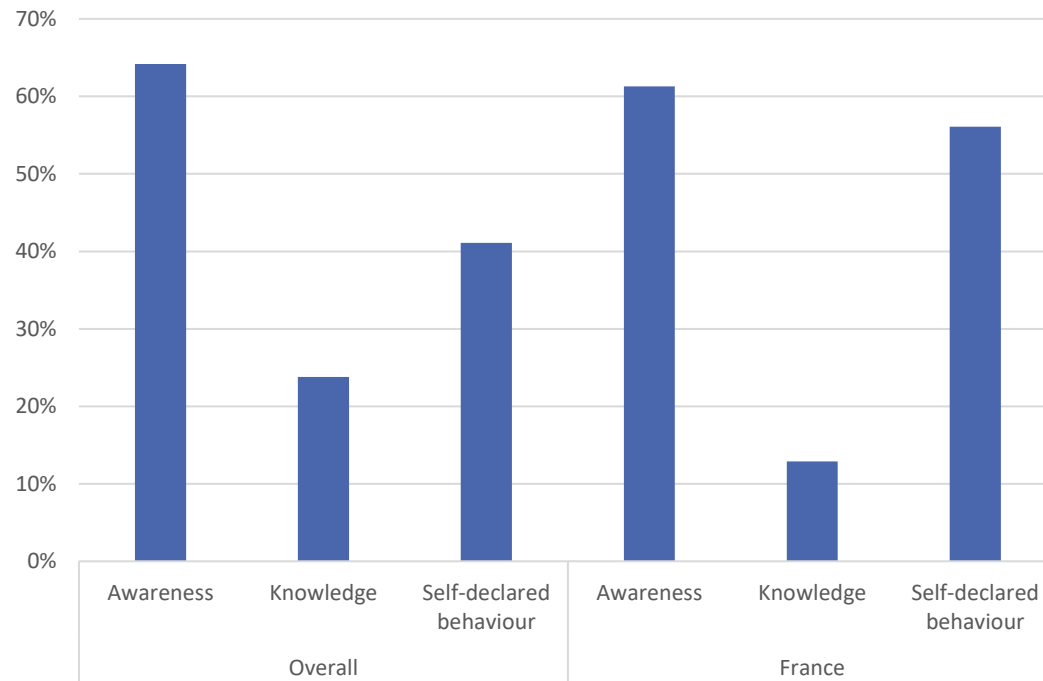
Improving oral methotrexate packaging safety



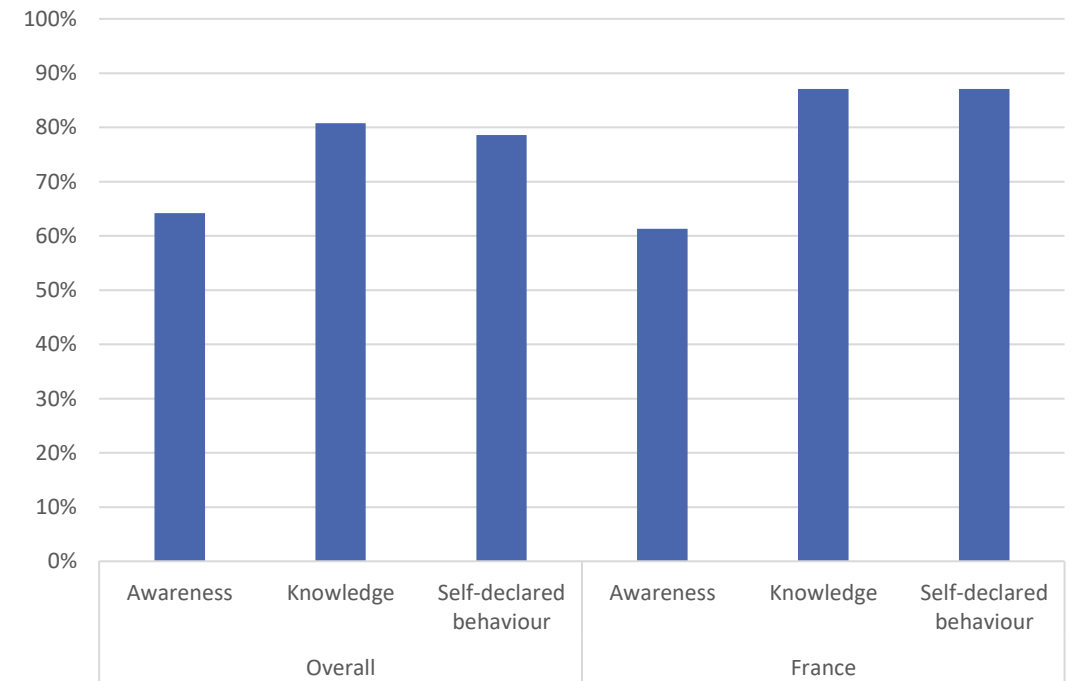
Lysen T and coll "Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour" *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023 Sep 3

EMA / IQVIA survey results: prescribers

Prescribers to provide dosing instructions and information about overdose symptoms for once-weekly, oral and parenteral, methotrexate to the patient/caregiver at each visit (Q1/Q6/Q10)

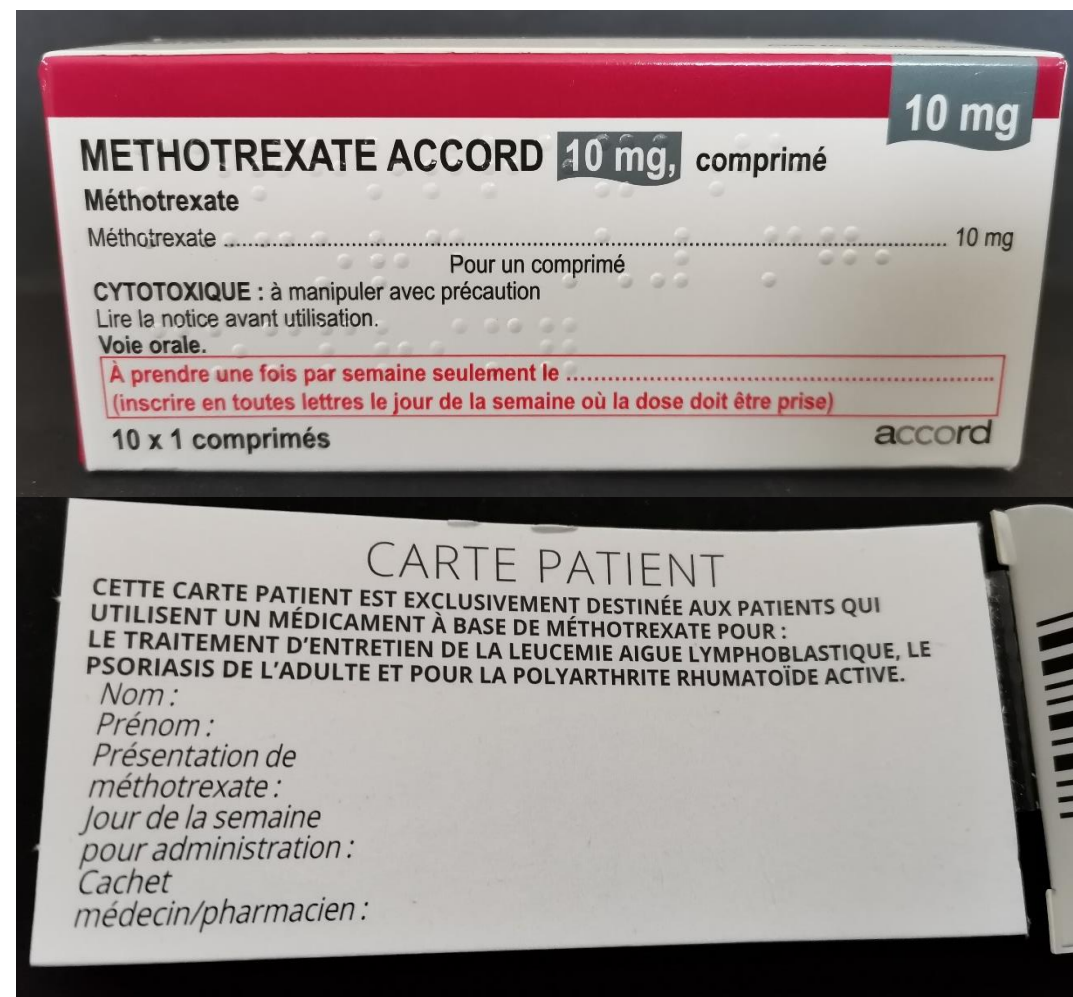
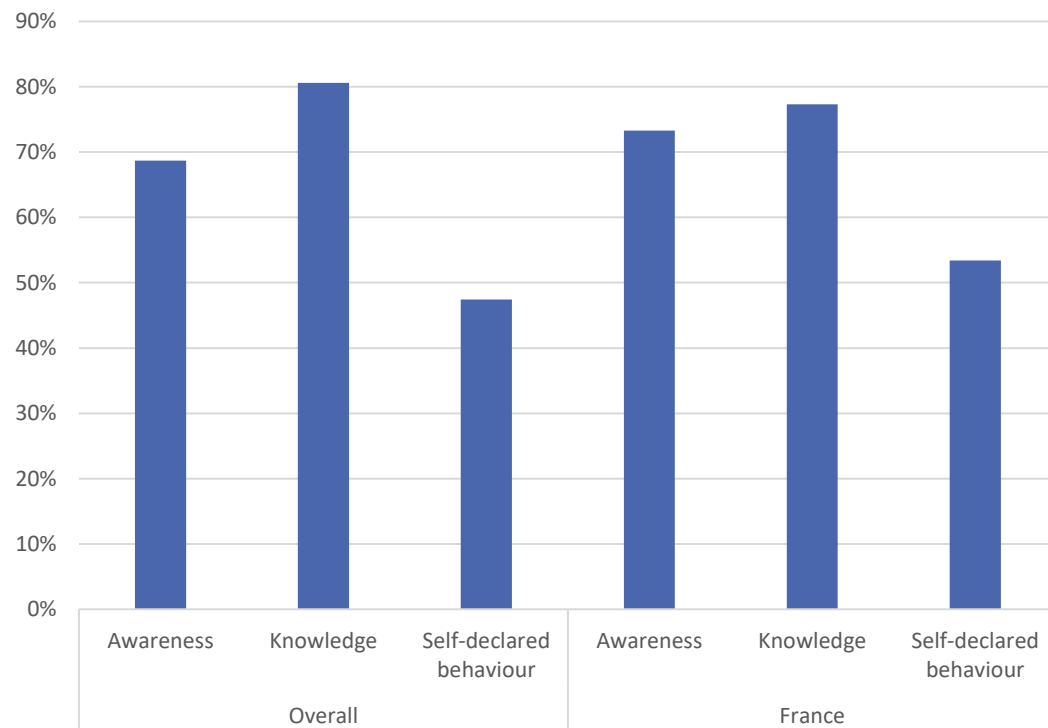


Prescribers to write down the day of the week the patient should take the once-weekly dose of, oral and parenteral, methotrexate in each new prescription (Q1/Q6/Q11)



EMA / IQVIA survey results: pharmacists

Pharmacists always or frequently note down the day of the week to take methotrexate on the outer packaging of methotrexate once weekly products (Q3/Q5/Q9)



Still room for improvement...

In France, mid 2023, still no :

- calendar or patient pack fitted to monthly needs
- recommendation for single-dose blister packs with a weekly dose reminder on each dose; and a safety film (and even still a bulk vial!!)
- electronic hard stop verification & alerts concerning oral methotrexate indication and doses in prescribing and dispensing software (since 2004 in the UK)
- follow-up sheet to enable patient interaction with caregivers at treatment renewals (since 2004 in UK)

Prescrire Rédaction "Méthotrexate hebdomadaire par voie orale : modestes progrès en France pour prévenir les erreurs" *Rev Prescrire* 2023 ; 43 (477) : 502-503.

Infos-Patients Prescrire
UNE INFO-SANTÉ FIABLE, SANS SUBVENTION NI PUBLICITÉ

Les fiches Infos-Patients Prescrire sont un support de communication entre les professionnels de santé et les patients et leur entourage, à reproduire, à adapter, à annoter, à expliquer et commenter.

Méthotrexate oral : UNE SEULE FOIS par semaine !

Afin d'éviter un risque de surdose, des mesures de sécurité sont à mettre en œuvre lors d'un traitement par méthotrexate pris une fois par semaine.

Un médicament qui diminue les défenses immunitaires

- Dans le traitement de certaines formes de polyarthrite rhumatoïde et de psoriasis, le méthotrexate est utilisé comme immunodépresseur à raison d'une seule dose par semaine.

- Le méthotrexate est à utiliser avec précaution en raison d'effets indésirables parfois graves. Ce sont notamment des atteintes des cellules du sang, des troubles du fonctionnement des reins, du foie, des poumons et aussi des diarrhées, des plaies de la peau ou des muqueuses. Les effets indésirables du méthotrexate augmentent avec la dose et aussi dans certaines maladies des reins. Le méthotrexate ne doit pas être pris en cas de grossesse.

- Certains médicaments risquent d'augmenter la toxicité du méthotrexate ou de freiner son élimination par les reins : ils sont à éviter tant que possible. C'est le cas, notamment, des anti-inflammatoires (aspirine, ibuprofène et autres), de certains médicaments qui diminuent la pression artérielle ou de certains anti-infectieux. Demander conseil à un professionnel de santé avant de prendre tout médicament avec le méthotrexate.

Connaître les signes évocateurs de surdose

- Des personnes ont été gravement intoxiquées suite à une surdose de méthotrexate : certaines en sont mortes. Chez la moitié de ces personnes, la surdose a été la conséquence d'une erreur qui a conduit à prendre le méthotrexate chaque jour au lieu d'une seule fois par semaine.
- Il est important de repérer à temps les principaux signes évocateurs d'une surdose : plaie de la peau ou des muqueuses (notamment dans la bouche), diarrhée, fièvre, toux sèche, essoufflement.

En pratique, prendre des précautions pour éviter les erreurs

- Certaines précautions, même si elles semblent fastidieuses, contribuent à garantir la sécurité des personnes en évitant les surdoses.
 - Noter sur la boîte le jour de la semaine pour la prise du méthotrexate, le nombre de comprimés à prendre et la date de la première prise.
 - Tenir à jour, à chaque prise, une fiche de suivi indiquant le nombre initial de comprimés, le nombre de comprimés pris et le nombre de comprimés restant dans la boîte.
 - Ne pas reprendre une dose que l'on pense avoir oubliée sans avoir recompté le nombre de comprimés restant dans la boîte. En cas de doute, il est préférable de ne pas reprendre le méthotrexate.
 - Signaler immédiatement à un médecin l'apparition de troubles susceptibles d'être un signe de surdose.
 - Informer tous les professionnels de santé consultés que l'on prend du méthotrexate une fois par semaine. Conserver l'ordonnance et les résultats d'analyses biologiques, et les présenter en cas d'hospitalisation ou de consultation en précisant le jour de la prise.

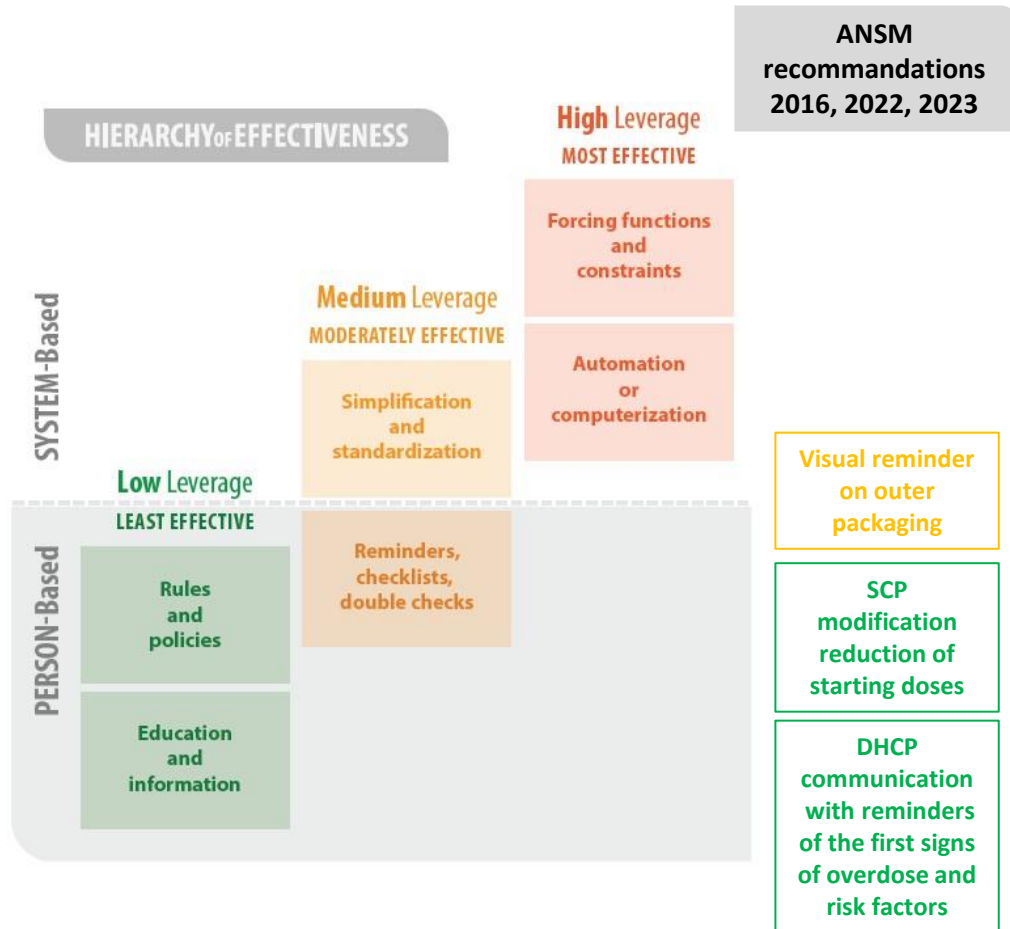
© Prescrire - janvier 2023

Sources : • "Méthotrexate" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
• "Méthotrexate : quelques mesures barrières pour éviter les erreurs de prise de la semaine" *Rev Prescrire* 2020 ; 40 (451) : 140-143.

Toutes les fiches Infos-Patients Prescrire dans l'Application Prescrire et sur Prescrire.org.



Colchicine, a silent killer



29 April 2015 - Administration of a fatal overdose of colchicine to a child

- A 4-year-old child weighing 16 kg was admitted to hospital for unexplained fever. Pericarditis was diagnosed and colchicine was prescribed at a dose of 0.5 mg per day for familial Mediterranean fever. Instead, the child received a dose of 0.5 “mg per kg per day” (8 mg per day) for two consecutive days, and thus a total of 16 mg of colchicine, leading to death 48 hours after.
- The large quantity of colchicine available on the paediatric ward resulted from commercial packages in the absence of a unit-dose drug distribution system.

5 May 2023 - University Hospital, two doctors found guilty of manslaughter

- the cardio-paediatrician prescriber: one-year suspended prison sentence because she had not written the prescription, nor had she properly “supervised” the intern
- the head clinic manager: six-month suspended prison sentence because “failing to supervise” the intern and did not verify the prescription
- the nurse who administered the drug: acquitted because she “could not have known that this medication was dangerous”, and “there was no alert on the pharmacy software”
- the university hospital: fined 225,000 euros

Prescrire Editorial Staff “Death of a child from a colchicine overdose” *Prescrire Int* 2017 ; **26** (187) : 166-167.

Pharmacovigilance and toxicovigilance assessment of the 2016 ANSM DHPC

Modification of the Summary of Product Characteristics (SPC):
reduction in the recommended starting dose; advice to use the lowest effective dose
DHCP reminding the first signs of overdose and the risk factors

All cases, including : serious cases from the National Pharmacovigilance Database (BNPV) linked to colchicine overdose AND cases involving exposure to colchicine, recorded in the National Intoxication Case Database (SICAP)	Period P1 (01/12/2012 to 30/06/2016)	Period P2 (01/07/2016 to 31/01/2020)	
	43 months	43 months	evolution
Deliberate events	266	309	16%
suicide, suicidal behavior	161	175	9%
drug misuse/overdose/self-medication	104	130	25%
substance abuse/addiction	1	4	300%
Adverse drug reactions	76	74	-3%
Unintentional events	385	431	12%
medication errors	343	377	10%
lack of risk perception	42	54	29%
<i>Total</i>	<i>727</i>	<i>814</i>	<i>12%</i>

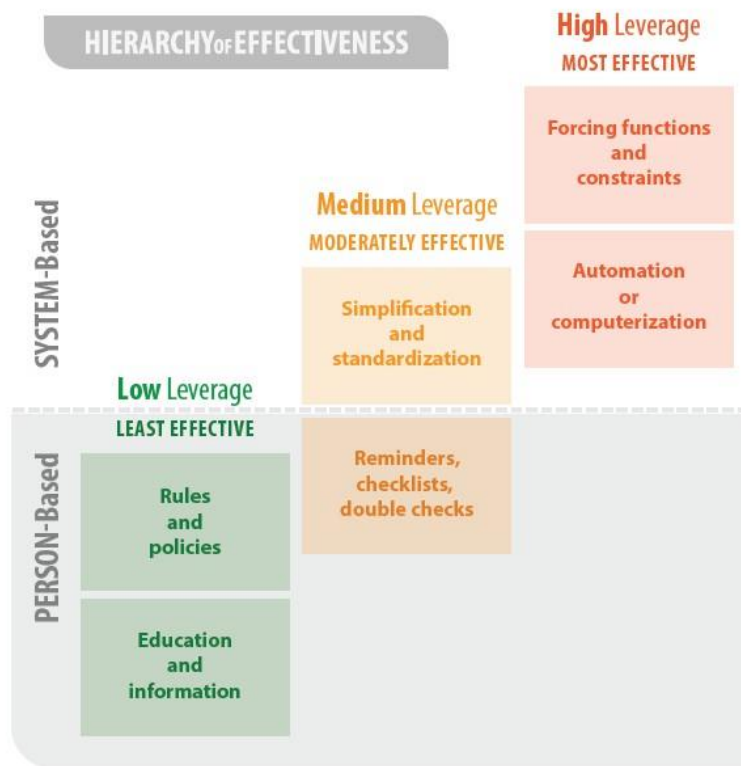
Still room for improvement...

- New 2023 ANSM measures:
visual reminder on diarrhoea
new reduction of starting doses
- But still no constraints:
 - 0.5mg tablets dosage,
requiring tablets to be cut
 - package size adapted to dosing
regimens
- And an ever-increasing number of
indications inducing more risks

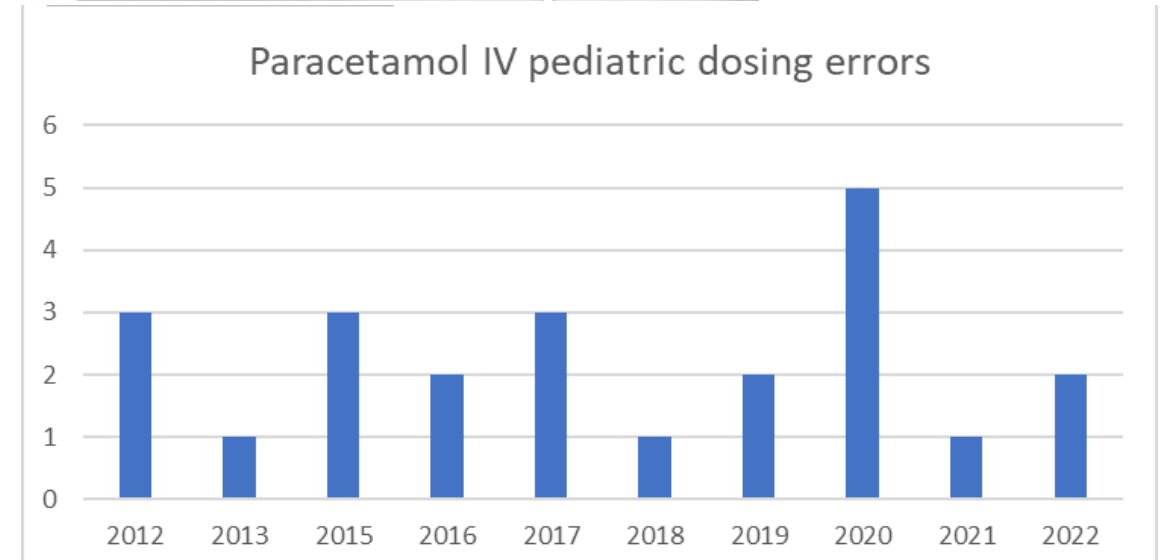


**Beyond a trivial medicine,
beware of colchicine deadly risks !**

Paracetamol IV: for children weighting 10 kg or less, use 10 mL containers



Dispense
only 10 mL
containers



Prescrire Rédaction "Paracétamol IV et surdoses : chez les enfants pesant 10 kg ou moins, employer des conditionnements de 10 ml" *Rev Prescrire* 2023 ; **43** (475) : 349.

Paracetamol IV: a dangerous and confusing mention on 50 mL bags

Misleading statement:

“suitable for patients weighing less than 33 kg”

Paracétamol

Adapté aux patients de moins de 33 kg

10 mg / ml
500 mg – 50 ml

Solution pour perfusion IV

Poids du patient	Volume maximal
10 kg	7,5 ml

REF : AZG0138FR
Poche double-accès
50 x 50 ml



AZG0138FR / C-9



Paracétamol

Adapté aux patients
de moins de 33 kg

10 mg / ml
500 mg – 50 ml

Solution pour perfusion IV

Poids du patient	Volume maximal
10 kg	7,5 ml

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial et hydroxyde de sodium 1N (pour ajustement du pH), eau PPI.
Excipient à effet notoire : sodium.

Après ouverture du suremballage (ou dilution), une utilisation immédiate est recommandée.

À usage unique. Lire la notice avant utilisation.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Réservé à l'usage hospitalier.

Liste I. Uniquement sur ordonnance.

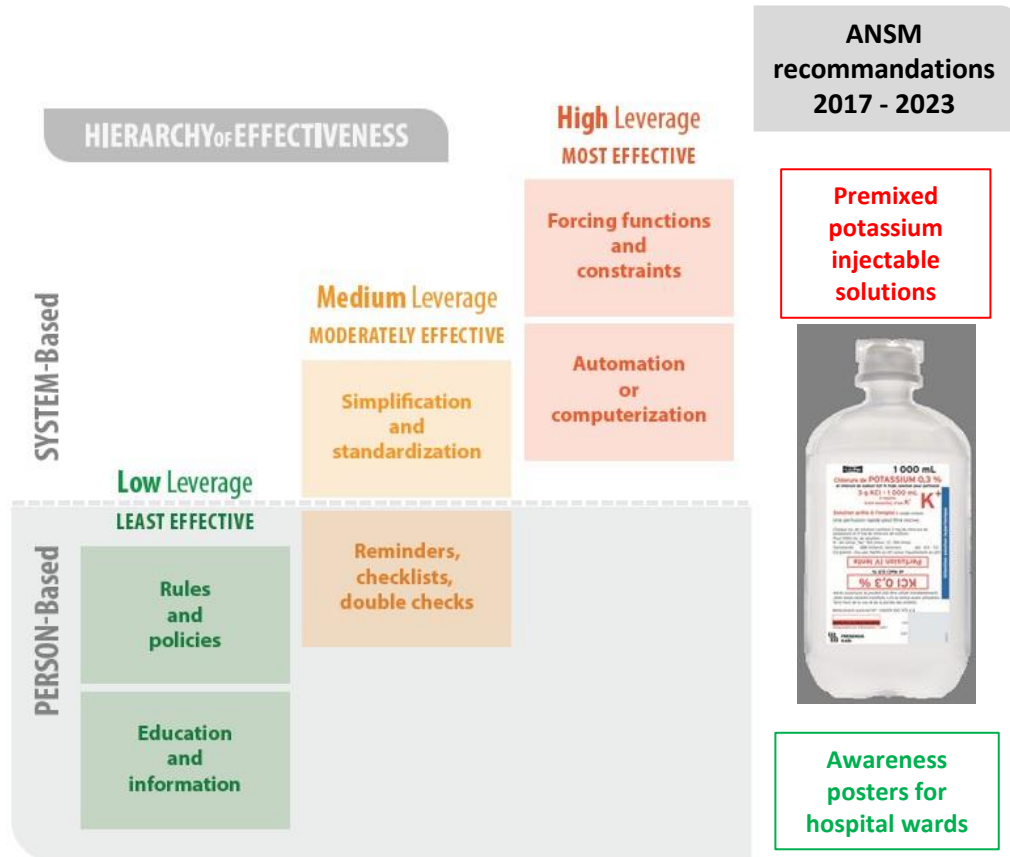
CIP 34009 576 902 4 3

CARELIDE
Rue Michel Raillard
59420 Mouvaux – FRANCE



AZG0138FR / S-7

Premixed potassium injectable solutions withdrawn in France, no longer promoted



- 2012 - concentrated potassium administration in error classified as a 'never event' by the French Ministry of Health
- 2015 - IV potassium only available on prescription
- 2015 – marketing authorisation granted to 1L and 0.5L bags of KCl NaCl Kabi 0.3% 0.9% sol inj
- 2017 – French Medicine Agency (ANSM) called to "prefer premixed potassium IV bags"
- Mid 2020: cessation of the marketing of the product due to a lack of buyers
Fresenius Kabi has informed the ANSM that it will stop the marketing of the product Chlorure de potassium 0,3 % et chlorure de sodium 0,9 % Kabi° "due to low sales volumes"
- 2022: protest by Prescrire and some subscribers

Prescrire Rédaction "Potassium injectable pr dil   pr t   perfuser : une barri re de s curit    remettre d'urgence   disposition" *Rev Prescrire* 2022 ; **42** (463) : 339-340.



Thank YOU!

Stay connected to
our packaging analysis at english.prescrire.org