



A 4-year review of a pharmacovigilance-specific committee

Marie-Blanche Valnet Rabier
Regional center of
pharmacovigilance
Besançon

mbrabier@chu-besancon.fr
<https://www.rfcrpv.fr/>

 **@Reseau_CRPV**

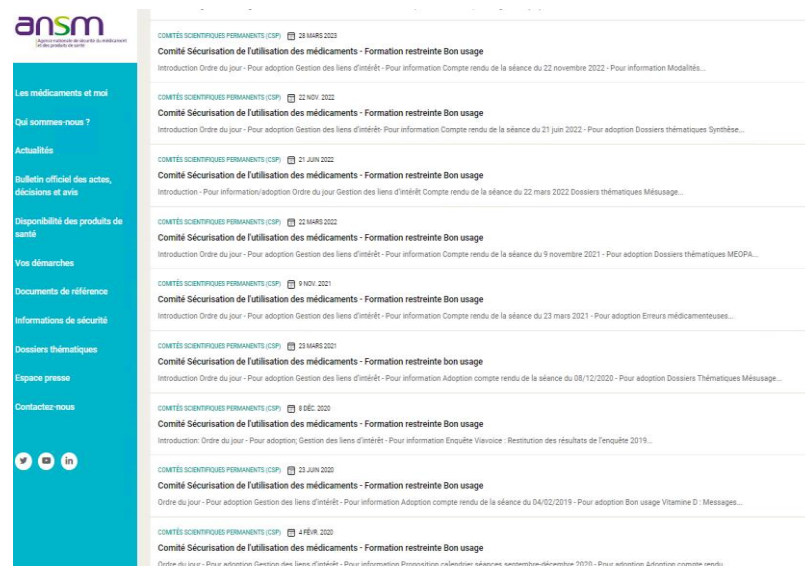
 **Reseau_CRPV**

For the French PV network

New committee: better medication use/off label use



- For 4 years, a specific committee for better medication use and off-label use of drugs has been created by our National Medicines Agency ([ANSM](#))
 - Experts are appointed for 4 years
 - Pharmacologist
 - Pharmacovigilant
 - General practitioner
 - Pharmacist
 - Patient's representative
 - Deals with medication errors and misuse
 - Propose surveys or communications
- 2019/11 to 2023/03
 - 11 meeting
 - Published on the ANSM website [link](#)

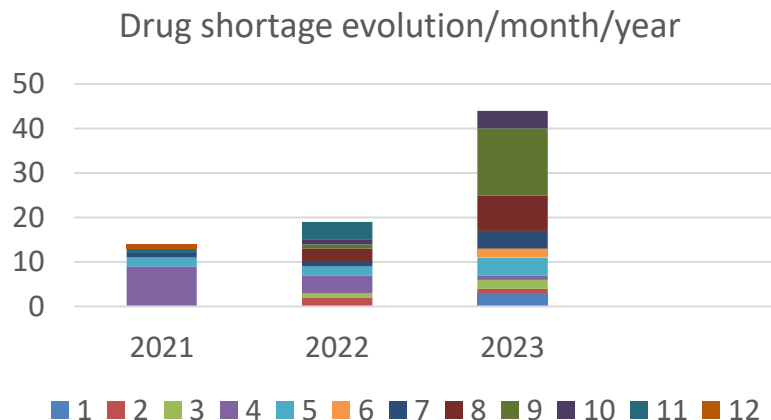


Matter of concern

ME and drug shortages

- Cirtupt study (presented last year):
 - Retrospective study: 11% of ME (80% with AE)
 - Prospective study: 21,4% of ME (25% avec AE)
- Analysis of the risk of errors and proposition for drug alternatives [\(link\)](#)

Exemple:



DISPONIBILITÉ DES PRODUITS DE SANTÉ > DILANTIN 250 MG/5 ML, SOLUTION INJECTABLE – [PHÉNYTOÏNE]

Dilantin 250 mg/5 ml, solution injectable – [phénytoïne]

PUBLIÉ LE 26/06/2022 - MIS À JOUR LE 26/06/2022

RUPTURE DE STOCK À PARTIR DU MERCREDI 29 JUIN 2022

DCI
phénytoïne sodique

Indications

En neurologie :
Traitement de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant, en monothérapie ou en association.
Prévention des crises d'épilepsie de la phase aiguë après intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible.

En cardiologie :
Troubles du rythme ventriculaire lors d'une intoxication digitale en cas de besoin - échec ou intolérance aux traitements de référence.

Laboratoire exploitant
Esteve Pharmaceuticals S.A.S

Observations particulières

- Rupture de stock en Dilantin 250 mg/5 ml, solution injectable
- Mise à disposition des PUI, par le laboratoire Esteve Pharmaceuticals S.A.S, à titre exceptionnel et transitoire, d'unités de la spécialité Fentoina Hikma 50 mg/ml solution injectable, initialement destinées au marché italien
- Lettre d'information du laboratoire Esteve Pharmaceuticals S.A.S en date du 18/11/2022 à l'attention des professionnels de santé (23/12/2022)
- Remise à disposition normale indéterminée.

Afin de sécuriser autant que possible la situation en France et de préserver les stocks disponibles, le service et l'approvisionnement du médicament par les grossistes répartiteurs vers l'étranger est suspendu à compter de la publication de cette fiche d'information sur notre site (application de la loi de santé publique 2016-41 publiée au Journal Officiel le 27 janvier 2016 et des dispositions des articles L. 8121-30 et L. 8124-17-3 du Code de la Santé Publique).

Cette mesure d'interdiction de vente en dehors du territoire national, ou aux distributeurs en gros à l'étranger, doit être appliquée et respectée jusqu'à la remise à disposition normale du médicament, permettant un approvisionnement continu et approprié du marché national.

Montrouge, le 18 Novembre 2022

Lettre aux professionnels de santé

Objet : Rupture de stock - DILANTIN® 250 mg/5 ml, solution injectable (Phénytoïne sodique)
Mise à disposition de la spécialité **FENITOINA HIKMA, 50mg/ml solution injectable**, initialement destinée au marché italien.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Nous vous informons que nous sommes actuellement en rupture de stock de notre spécialité **DILANTIN® 250 mg/5 ml, solution injectable** (Phénytoïne sodique).

En accord avec l'ANSM et afin d'assurer la continuité d'approvisionnement du marché français en phénytoïne sodique injectable, nous mettons à votre disposition à titre exceptionnel et transitoire, une spécialité similaire initialement destinée au marché italien :

FENITOINA HIKMA 50mg/ml (250 mg/5 ml), soluzione iniettabile (solution injectable)
(phénytoïne sodique – boîtes de 5 ampoules de 5ml)



Nous souhaitons attirer votre attention sur le fait que la concentration de principe actif de la spécialité **FENITOINA HIKMA, 50mg/ml**, sous forme d'AMPOULES de 5 ml, est la même que celle du **DILANTIN® 250 mg/5 ml**, sous forme de FLACONS de 5 ml. Ainsi chaque conditionnement contient bien 250 mg de phénytoïne sodique, soit 230 mg de phénytoïne.

Ces unités présentent des mentions rédigées en italien et font l'objet d'un contre-étiquetage en français. Comme la composition qualitative de **DILANTIN®** et **FENITOINA HIKMA** est identique, pour chaque unité livrée, un résumé des caractéristiques du produit en français de **DILANTIN®** sera joint.

Pour chaque unité livrée, seront jointes 5 étiquettes qui permettront au centre hospitalier de contre-étiqueter chaque ampoule au moment du déconditionnement de l'étui.

Les commandes doivent être directement adressées à notre distributeur :

Movianto / Centre Spécialités Pharmaceutiques (CSP), 76-78 avenue du midi, 63800 Cournon-d'Auvergne par mail à commande_adv@movianto.com ou par fax au 04 73 69 89 43 ou 04 73 69 89 44.

Nous vous informons qu'Esteve Pharmaceuticals S.A.S assure la responsabilité des lots importés de ce médicament, notamment en ce qui concerne l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Esteve Pharmaceuticals SAS

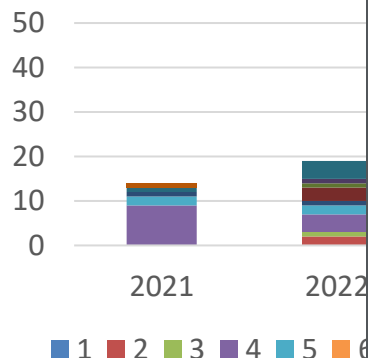
Immeuble Cap Sud 106, avenue Marx-Dormoy, 92120 Montrouge, France

T. + 33 (0)1 42 31 07 10 F. +33 (0)1 42 31 23 79 W. estev.com/fr

S.A.S au capital de 1 512 720 euros R.C.S. Nanterre 492 846 357

st year):
30% with AE)
25% avec AE)
rs and proposition for

Drug shortage ev



risques graves quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible.

vements de référence.

de, d'unités de la spécialité Fenitoina Hikma 50 mg/ml soluzione iniettabile, initialement destinées au marché italien
professionnels de santé (23/12/2022)

ressources disponibles vers l'étranger est soumise à compter de la publication de cette fiche d'information sur notre site (application de la loi de santé publique 2016-41)

qui la rendent à disposition normale du médicament, permettant un approvisionnement continu et approprié du marché national.

Matter of concern

ME and small-volume injectable solution for anaesthesia and IC

- Updating of the ISO-standard: ISO 26825:2020
- Used for labels on nurses-prepared syringes
- For ready to use syringe, new labeling for the end of 2023, without batch recall ([link](#))

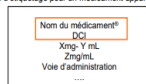
Recommandations spécifiques aux ampoules contenant des solutions injectables de médicaments utilisés pendant l'anesthésie et la réanimation

Dans un contexte d'erreurs médicamenteuses persistantes avec ces médicaments, souvent à faible marge thérapeutique, l'application d'un code couleur par classe pharmacologique, identique à celui préconisé par la norme ISO 26825:2020 « Matériel d'anesthésie et de réanimation respiratoire – Étiquettes apposées par l'utilisateur sur les seringues contenant des médicaments utilisés pendant l'anesthésie-couleur, aspect et propriétés » est recommandé (voir tableau en annexe 1).

Afin de garantir une lisibilité optimale des mentions figurant sur ces étiquettes, il est proposé pour les ampoules et autres petits conditionnements, d'appliquer ce code soit :

- Sous la forme d'un encadré de couleur autour du nom du médicament et de sa dénomination commune, d'une épaisseur minimale de 2 mm.

Exemple type d'étiquette pour un médicament appartenant à la classe des benzodiazépines :

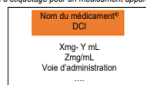


Harmonisation de l'étiquetage des ampoules et [...] :

Numéro de page : 10

- Sous la forme d'un bandeau de couleur autour du nom du médicament et de sa dénomination commune

Exemple type d'étiquette pour un médicament appartenant à la classe des benzodiazépines :



Le nom du médicament et sa dénomination commune pourront s'écrire en lettres majuscules ou minuscules. Le choix de la typologie des lettres et entre l'encadré ou le bandeau sera fait en fonction du nom du médicament, de la DCI, du volume total du conditionnement et des éventuelles difficultés de lecture en cas de contraste insuffisant entre le bandeau et le texte. Un test de lecture par un syndicat professionnel concerné pourra être effectué afin d'orienter le choix.

ANNEXE 1

Code couleur à appliquer selon la classe pharmacologique de la spécialité

Classe pharmacologique	Substances actives	Couleur Pantone et trame
Hypnotiques (hors benzodiazépines)	étomidate, kétamine, eskétamine, propofol	jaune
benzodiazépines	diazépam, midazolam	orange 151
antagoniste des benzodiazépines	flumazénil	orange 151 et bandes blanches diagonales
curarisants	béslate d'atracurium, béslate de cisatracurium, mivacurium, bromure de pancuronium, bromure de rocuronium, succinylcholine, chlorure de suxaméthonium	rouge vif
antagonistes des curarisants	néostigmine, sugammadex sodique	rouge vif et bandes blanches diagonales
opioïdes	alfentanil, fentanyl, morphine, péthidine, sufentanil, tramadol, nalbuphine, oxycodone	bleu 297
antagonistes des opioïdes	naloxone	bleu 297 et bandes blanches diagonales
sympathomimétiques	adrénaline, dobutamine, éphédrine, dopamine, noradrénaline, phényléphrine, salbutamol	violet 256
antihypertenseurs	urapidil, nicardipine	violet 256 et bandes blanches diagonales
anesthésiques locaux	bupivacaine (avec ou sans adrénaline), lidocaïne (avec ou sans adrénaline), lévobupivacaine, mépivacaine (avec ou sans adrénaline), procaine, ropivacaine	gris 401
anticholinergiques	atropine	vert 387
anti-émétiques	dropéridol, granisetron, métoclopramide, métopimazine, ondansétron	saumon 156
autres	amiodarone, oxytocine, piracetam, néfopam, naltrexone, desmopressine, furosémide, héparine calcique/sodique...	blanc

Les couleurs et épaisseurs des encadrés sont données à titre indicatif.

Les spécificités d'étiquetage concernant l'adrénaline, l'atropine et l'éphédrine restent inchangées (caractères d'accroche et couleur d'inscription)

Matter of concern

ME and small-volume injectable solution for anaesthesia and IC

- Updating of the ISO-standard: ISO 26825:2020
- Used for labels on nurses-prepared syringes
- For ready to use syringe, new labeling for the end of 2023, without batch recall [\(link\)](#)

CELOCURINE example

CELOCURINE 50 mg/mL, solution injectable : risques d'erreurs médicamenteuses graves – Etiquettes non conformes, mise à disposition d'un contre-étiquetage

REQUIS MEDICAMENTEUX - MEDICAMENTS - PUBLIÉ LE 04/06/2023

Information destinée aux Médecins anesthésistes-réanimateurs, infirmiers anesthésistes et Pharmaciens hospitaliers

Pour 5 lots de la spécialité Celocurine 50 mg/mL, solution injectable, la mention « 100 mg - 2 mL » ne figure pas sur les étiquettes des ampoules (conditionnement primaire), ce qui entraîne un risque d'erreurs médicamenteuses graves, pouvant être à l'origine d'un surdosage prolongé ainsi la surutilisation. Cette mention figure bien sur la boîte du médicament.

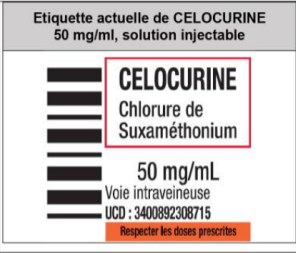
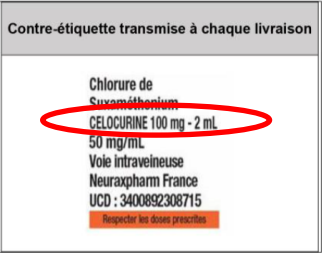
Les lots concernés sont les suivants : H091, H092, H093, H094 et H095.

Pour ces 5 lots :

- Toutes les ampoules sont des ampoules de 2 mL et contiennent 100 mg de chlorure de suxaméthonium ;
- La quantité totale de chlorure de suxaméthonium présente dans chaque ampoule n'a pas été modifiée.

Dans l'attente de la mise à disposition de nouveaux lots comportant un étiquetage correct avec la mention « 100 mg - 2 mL », Neuraxpharm France met à la disposition des PHU, via son site dépositaire, un contre-étiquette comportant la mention adéquate, afin que cette étiquette soit apposée sur chaque ampoule concernée par la pharmacie avant utilisation du médicament.

Pour ces 5 lots, des contre-étiquettes seront transmises en nombre équivalent au nombre d'ampoules de Celocurine livrées.

Etiquette actuelle de CELOCURINE 50 mg/mL, solution injectable	Contre-étiquette transmise à chaque livraison
 CELOCURINE Chlorure de Suxaméthonium 50 mg/mL Voie intraveineuse UCD : 3400892308715 Respecter les doses prescrites	 Chlorure de Suxaméthonium CELOCURINE 100 mg - 2 mL 50 mg/mL Voie intraveineuse Neuraxpharm France UCD : 3400892308715 Respecter les doses prescrites

Téléchargez le courrier destiné aux professionnels de santé (04/06/2023)

Matter of concern

ME and Vitamin D

- Several cases of overdosage with hyper calcaemia for the Newborn: use of dietary supplements
- PV survey with pediatricians and midwives
- [HP guidelines and advice for parents](#)

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

Publié le 27/01/2021 - Mis à jour le 17/03/2021

Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage

Des cas de surdosage à la vitamine D ont récemment été rapportés chez des jeunes enfants suite à la prise de compléments alimentaires enrichis en vitamine D. Ces cas se manifestent par une hypercalcémie (taux excessif de calcium dans le sang) qui peut avoir des conséquences graves, telles qu'une atteinte rénale à type de lithase / néphrocalcinose (dépôt de calcium dans le rein).

Par conséquent, en collaboration avec les sociétés savantes de pédiatrie, le Collège national des sages-femmes, les Centres antipoison et l'Anses, nous alertons les professionnels de santé et les parents sur le risque de surdosage associé à l'administration de compléments alimentaires à base de vitamine D chez des enfants, et notamment des nourissons.

Pour prévenir ce risque, nous demandons aux professionnels de santé et aux parents de :

- privilégier les médicaments par rapport aux compléments alimentaires ;
- contrôler les doses administrées (vérifier la quantité en vitamine D par goutte) ;
- ne pas multiplier les produits contenant de la vitamine D.

Consultez l'avis (27/01/2021) élaboré en concertation avec les sociétés savantes de pédiatrie, le Collège national des sages-femmes, les Centres antipoison et l'Anses

Vitamine D et compléments alimentaires : les risques associés

L'utilisation de compléments alimentaires à base de vitamine D chez l'enfant n'est pas dénuée de risque pour les raisons suivantes :

- concentration en vitamine D par goutte parfois très élevée (jusqu'à 10 000 UI) et parfois absence de recommandation de doses en fonction de l'âge,
- risque d'erreur de dosage lors du passage du médicament au complément alimentaire ou d'un changement de complément alimentaire,
- présence sur le marché d'un nombre élevé de produits avec des concentrations / dosages différents, quelquefois au sein de la même marque (produits libellés différemment avec un risque de confusion, voire de cumul de doses, en cas d'association entre des produits contenant de la vitamine D),
- présence dans le complément alimentaire d'autres vitamines (exemple : vitamine K, pour laquelle il n'existe pas de recommandation pour une administration quotidienne à des enfants) ou de calcium à forte dose (risque aggravé d'atteinte rénale à type de lithase / néphrocalcinose).

Conduite à tenir pour les professionnels de santé

La supplémentation en vitamine D est recommandée en France dès les premiers jours de vie afin de prévenir le rachitisme : cette supplémentation doit être poursuivie pendant toute la phase de croissance et de minéralisation osseuse, c'est-à-dire jusqu'à 18 ans.

Il existe des risques réels de surdosage favorisés par des concentrations élevées (500 à 10 000 UI de vitamine D dans 1 goutte), en cas de mauvaise lecture de l'étiquette des compléments alimentaires ou d'association de compléments alimentaires entre eux.

Nous recommandons donc aux prescripteurs de toujours privilégier l'utilisation d'un médicament par rapport à celle d'un complément alimentaire, tant au regard du bénéfice attendu que du risque, particulièrement chez le jeune enfant. Il est également recommandé que le prescripteur choisisse la spécialité pharmaceutique qu'il estime préférable à l'issue d'un échange avec les parents.

Une mise à jour des recommandations nationales concernant les doses de vitamine D destinées aux enfants est actuellement en cours (Groupe de travail multi-disciplinaire coordonné par le Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore, et validé par les sociétés savantes et groupes de professionnels impliqués dans la santé de l'enfant (SFP, SFEP, SDFP, SOFEMF, AFPA, SFH notamment) selon une méthode DELPHI). Celle-ci s'alignera sur les recommandations européennes, à savoir 400 UI par jour de 0 à 18 ans chez l'enfant en bonne santé sans facteur de risque, et 800 UI par jour de 0 à 18 ans chez l'enfant présentant un facteur de risque.

Par ailleurs, l'Anses va prochainement publier une actualisation des repères nutritionnels, incluant ceux pour la vitamine D, visant à améliorer les apports assurés par l'alimentation.

Conduite à tenir pour les parents

Matter of concern

ME and small plastic uni-dose

Recurrent ME as administration route errors
with confusion between chlorhexidin and NaCl for new born
Several awareness campaigns
Add on the label of chlorhexidin 2 pictogram :



ME and oral chemotherapies

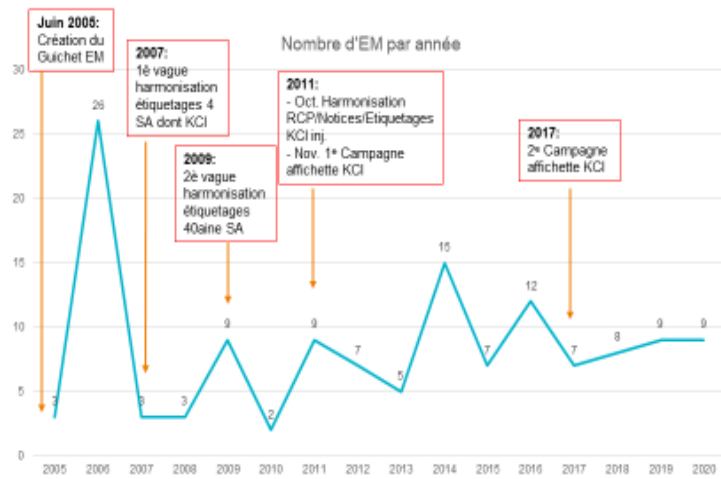
- National PV survey: name/ therapeutic regimen confusion
- Analysis of all PV cases and cases from antipoison center
- List of mains products concerned: 51 molecules targeted
- Create Numeric tools for patients and HP?
- Survey continued

Matter of concern

ME and KCL IV

- Several awareness campaigns
- Last in 2017
- Since: 31 ME
- [New communication](#) needed with poster, tools on going

Annual Case number between du 18/08/2005 au 15/12/2020



ansm



CHLORURE DE POTASSIUM INJECTABLE À DILUER



DANGER MORTEL :
TOUJOURS DILUER POUR ÉVITER LE RISQUE DE DÉCÈS PAR ARRÊT CARDIAQUE

**PRESCRIPTION :
LES RÈGLES À RESPECTER**

- ◆ Privilégier la voie orale pour traiter les hypokaliémies légères à modérées.
- ◆ **Réserver la voie IV uniquement pour les hypokaliémies sévères** ($K^+ < 3 \text{ mmol/L}$) ou en cas de voie orale impossible.
- ◆ Calculer l'apport total en KCl et vérifier les médicaments hyperkaliémisants (association déconseillée).

Mentions devant figurer sur la prescription :

- ◆ Posologie en quantité : adultes en gramme, enfants en mmol/kg/j.
- ◆ Volume total de diluant : NaCl 0.9 % ou glucose 5 % sans dépasser 1 g de KCl / 250 mL ou 13,4 mmol de KCl / 250 mL.
- ◆ Débit de perfusion : NE JAMAIS DÉPASSER 1 g/heure de K⁺ ou 13,4 mmol/h de K⁺.
- ◆ Voie et mode d'administration : TOUJOURS par perfusion en IV LENTE.

**PRÉPARATION :
SOLUTION À DILUER SYSTÉMATIQUEMENT**

- ◆ Lire toutes les mentions de l'étiquetage.
- ◆ Préparer sans interruption de tâche. TOUJOURS diluer la solution sans dépasser 1 g de KCl / 250 mL ou 13,4 mmol de KCl / 250 mL.
- ◆ Concentration max finale : 4 g/L de KCl ou 53,6 mmol/L.
- ◆ Étiqueter la préparation : dose + volume total.
- ◆ Réaliser un double contrôle de la préparation et de l'étiquetage si possible.

**ADMINISTRATION DE LA DILUTION :
EN PERFUSSION IV LENTE UNIQUEMENT**

- ◆ JAMAIS d'IV directe, ni SC ni IM.
- ◆ Vérifier la concordance entre prescription, médicament et patient avant administration.
- ◆ Uniquement après dilution, perfuser lentement : 1 g/h.
- ◆ SURVEILLER régulièrement les paramètres cliniques et biologiques + si nécessaire monitoring cardiovasculaire.

STOCKAGE DÉDIÉ ET DISTINCTIF

- ◆ Ranger les ampoules de KCl à l'emplacement dédié et à distance des autres électrolytes.
- ◆ Étiquetage d'alerte distinctif.
- ◆ Restreindre les stocks selon les besoins des services.

AIDE À LA PRÉPARATION ET À L'ADMINISTRATION
Attention : à adapter aux enfants, aux patients en réanimation, en restriction hydrique, en insuffisance rénale.

	QUANTITÉ DE KCl			
	1g	2g	3g	4g
Quantité de potassium (K ⁺)	13,4 mmol	26,8 mmol	40,2 mmol	53,6 mmol
Volume minimal après dilution dans NaCl 0,9 % ou G5 %	250 mL	500 mL	1 000 mL	1 000 mL
Durée minimale de perfusion	1 h	2 h	3 h	4 h

December 2022



Suivez-nous sur       ansm.sante.fr

Matter of concern

ME and medical gases

- Confusion between oxygen and equimolar mixture of nitrous oxide + oxygen (Kalinox[®], Entonox[®] or other brands)
- Improved labeling
- Communication about the different type of medical gases bottle

ATTENTION AU RISQUE DE CONFUSION ENTRE LES BOUTEILLES D'OXYGÈNE ET DE MEOPA

Ci-dessous sont rappelés des éléments distinctifs permettant de bien identifier la bouteille adéquate et ainsi éviter les confusions : toujours lire attentivement l'étiquetage

MEOPA	Oxygène médical
Non normé	Non normé
Couleur de chapeau non différenciante	Couleur de chapeau non différenciante
Blanc et bleu	Blanc
Critère secondaire : Couleur d'ogive différente	Critère secondaire : Couleur d'ogive différente
Critère secondaire : marquage du nom commercial et de la dc sur les bouteilles de MEOPA	Critère secondaire : marquage du nom commercial et de la dc sur les bouteilles de MEOPA
1^{er} critère de différenciation : ETIQUETTE du produit	1^{er} critère de différenciation : ETIQUETTE du produit
Couleur de corps non différenciante : fût blanc commun à tous les gaz à usage médical	Couleur de corps non différenciante : fût blanc commun à tous les gaz à usage médical
Blanc	Blanc

Gaz médicament Liste 1

Contrôle à réception par la PUI ou par les personnes autorisées à le dispenser dans le cadre de la sortie de la réserve hospitalière

Stockage :

- séparé selon nature des gaz
- les bouteilles pleines ne doivent pas être stockées avec les bouteilles vides

Stockage à température > 0°C et < 50°C
Stockage sous accès contrôlé

Administration par professionnel de santé formé et habilité

Déclaration des effets indésirables, des erreurs médicamenteuses et des cas d'abus de dépendance et d'usage détourné :
Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament, ou tout risque d'erreur, auprès de votre centre régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.
Déclarez également les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné auprès de votre Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Mesure Additionnelle de Réduction de Risque (MARR) diffusée sous l'autorité de l'ANSM

Proposition affiche 1 Aphaqaz version 6 - 03 mai 2023

According to regulations, Medical gases = medicine
Under the pharmacist's responsibility
An equimolar mixture of nitrous oxide + oxygen = used during painful care



Matter of concern

ME and Never events

- **Updating the Never event list in the context of**
 - Colchicine surdosage
 - IV lidocaine surdosage
 - Opioids use
 - Methadone surdosage
 - Confusion between ePHedrine and ePINEphrine
 - Confusion between ketamine and esketamine

1. Colchicine surdosage: ME in the dosage. New communication is done by ANSM in 2022 and recently 10/10/2023
2. IV lidocaine: 242 notifications since 2011 and some with fatalities. Too many dosages and galenical forms
3. Opioids use: ME with syringe pump for self-control of pain
4. Methadone product of choice for substituting drug dependence, but narrow therapeutic range and long half-life. Prescribing, and distribution ME with severe AE and fatalities.

Matter of concern

Future ME topics

- ME related to transdermal patch
- ME related to insulins
- Generic brand name labeling

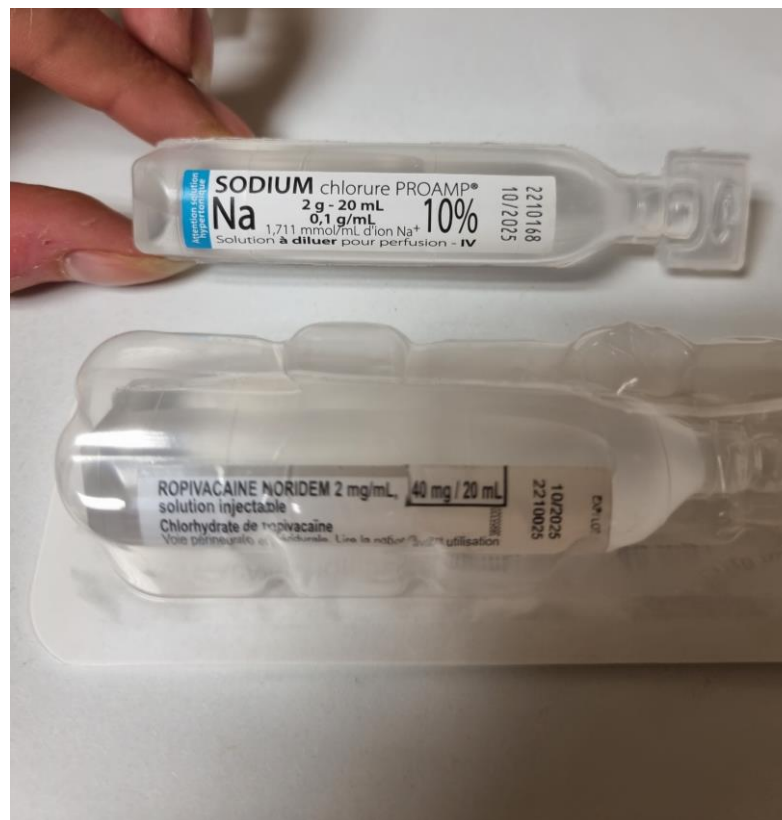
Do you want more?

Matter of concern

- Other current business



Same Product?



No, No, NO!!!!

All actors, All vigilants!



<https://www.rfcrpv.fr/>



Follow us Twitter : **@reseau_CRPV**