

Gestion des rappels et des retraits de médicaments en établissement de santé

Josianne Gauthier, Jean-François Bussièrès

Résumé

Objectif : L'objectif de cet article est de décrire une démarche de mise à niveau de la gestion des retraits de lots de médicaments en établissement de santé.

Mise en contexte : La gestion des retraits de lots de médicaments est généralement manuelle et comporte plusieurs obstacles. Une bonne compréhension des obligations légales et professionnelles et une analyse de la situation peuvent aider à la mise en place d'une gestion plus structurée.

Conclusion : Il existe peu de publications sur la gestion des retraits de lots de médicaments en établissement de santé. Cet article propose une démarche structurée menant à la gestion en ligne des retraits et à l'interface de la base de données des retraits de médicaments avec les outils cliniques.

Mots clés : retrait, rappel, médicament, Santé Canada.

Introduction

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues (LAD)* et du *Règlement sur les aliments et drogues (RAD)*, Santé Canada encadre la fabrication, l'étiquetage, l'emballage et la vente des médicaments^{1,2}. En tout temps, le fabricant peut effectuer le retrait d'un lot d'un médicament (RLM) après sa mise en vente, s'il le juge nécessaire. Ainsi, s'il y a un bris de conformité dans les bonnes pratiques de fabrication, la découverte fortuite d'un danger potentiel ou réel pour la santé ou simplement un doute quant à l'intégrité du produit, le fabricant a la responsabilité de procéder à un RLM. Le geste est volontaire et peut être posé par le fabricant lui-même, le distributeur ou l'importateur du médicament. Santé Canada peut proposer un retrait, selon l'information qu'il détient. Un retrait temporaire ou définitif d'un médicament peut également mener à une rupture d'approvisionnement mais n'en est pas nécessairement la cause. Le terme « retrait » est utilisé pour décrire tant le rappel de certains lots d'un médicament que le retrait définitif ou la cessation de la vente d'un produit du

marché. Les termes semblent être confondus dans la nomenclature législative. Ainsi, le terme retrait est préféré au terme rappel, chacun n'étant pas défini dans la LAD et le RAD.

En vertu de l'art. C.02.012 du RAD, « le manufacturier, l'emballleur-étiqueteur, le distributeur [...], l'importateur et le grossiste doivent tenir : a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue se trouvant sur le marché; b) un programme d'auto-inspection ». Selon l'art. C.01.051, « un fabricant qui vend une drogue sous une forme posologique ou une personne qui importe et vend au Canada une drogue sous une forme posologique doivent, s'ils décident de retirer la drogue du marché, fournir à la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) les renseignements suivants dès le début du retrait : a) le nom propre de la drogue ou, à défaut, son nom usuel, ainsi que la marque nominative de la drogue et le numéro du lot; b) dans le cas d'une drogue importée, le nom du fabricant et de l'importateur; c) la quantité de la drogue fabriquée ou importée; d) la quantité de la drogue distribuée; e) la quantité de la drogue qui reste dans les locaux du fabricant ou de l'importateur; f) les raisons qui ont motivé le retrait; et g) toute autre mesure prise par le fabricant ou l'importateur relativement au retrait ». Le Règlement sur les produits de santé naturels ainsi que le Règlement sur les instruments médicaux décrivent également l'obligation de registre et l'information à fournir à la DGPSA en cas de retrait^{3,4}. Santé Canada a déterminé les marches à suivre pour les retraits de produits du marché. Le retrait étant un processus volontaire, Santé Canada

Josianne Gauthier, B. Pharm., est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine.

Jean-François Bussièrès, B. Pharm., M. Sc., MBA, FCSHP, est chef du département de pharmacie au CHU Sainte-Justine.



Merck Frosst est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique de Gestion* de PHARMACTUEL.

doit être avisé de tous les retraits. Santé Canada s'engage à « surveiller étroitement l'efficacité des mesures de retrait prises par l'entreprise et [à] lui fournir des conseils de nature technique, scientifique et opérationnelle ». Si les mesures de retrait entreprises par le fabricant sont jugées insuffisantes, Santé Canada peut alors « prendre les mesures nécessaires pour empêcher la vente ou l'utilisation du produit »⁵.

Lors d'un RLM, le fabricant doit entreprendre lui-même une évaluation de la nature et de l'étendue de l'éventuel danger pour la santé, qu'il transmet à Santé Canada. Ce dernier classe le risque relatif d'un produit visé par un retrait sous forme de désignation numérique (types I, II ou III)⁶. Un RLM de type I désigne « une situation dans laquelle il existe une probabilité raisonnable que l'utilisation d'un produit, ou l'exposition à celui-ci, entraînera des conséquences indésirables graves pour la santé, voire la mort ». Un RLM de type II indique « une situation dans laquelle l'utilisation d'un produit, ou l'exposition à celui-ci, peut entraîner des conséquences indésirables temporaires pour la santé, ou une situation dans laquelle la probabilité de conséquences indésirables graves pour la santé est faible ». Finalement, un RLM de type III désigne « une situation dans laquelle l'utilisation d'un produit, ou l'exposition à celui-ci, ne devrait pas entraîner de conséquences indésirables pour la santé ». La Food and Drug Administration (FDA) utilise une classification similaire.

En 2005, Santé Canada a publié un document d'orientation à l'intention de l'industrie afin de proposer un modèle de communication avec les professionnels de la santé au sujet des retraits⁷. L'organisme propose trois modèles pour communiquer avec les professionnels de la santé, les hôpitaux et le public. Ainsi, les fabricants doivent émettre un avis destiné aux professionnels de la santé, accompagné d'un avis destiné au public. L'avis destiné aux professionnels doit théoriquement leur parvenir trois jours ouvrables avant l'émission de l'avis au public, mais le

fabricant peut juger nécessaire qu'il en soit autrement. L'avis au public est une version vulgarisée. Santé Canada doit approuver l'avis, informer les organismes de réglementation étrangers et le publier en ligne (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/list/index_f.html). Les avis sont repris notamment sur le site de l'Ordre des pharmaciens (<http://www.opq.org>). L'expérience vécue au CHU Sainte-Justine indique des problèmes répétés de communication dans la gestion des retraits (c.-à-d. plusieurs expéditeurs, plusieurs envois du distributeur/fabricant, utilisation imprévisible du télécopieur, absence de liste à jour des destinataires, etc.) et des délais, de la confusion et des démarches inutiles. Le tableau I présente un profil des principales agences du médicament responsables de RLM. Lexchin a publié un commentaire pertinent sur les RLM au Canada de 1963-2004⁸. Il rapporte qu'il est difficile d'obtenir des données statistiques et historiques sur les RLM. Aucune étude au Canada n'a évalué l'impact des RLM sur les résultats de santé. L'objectif de cet article est de décrire une démarche de mise à niveau de la gestion des RLM.

Description de la problématique

Au CHU Sainte-Justine, la gestion des approvisionnements est confiée à un technicien en administration et une équipe d'assistants techniques sénior en pharmacie sous la responsabilité du chef de département. Le technicien en administration supervise toutes les tâches liées aux RLM. À la réception de l'avis, il vérifie si les lots sont en inventaire à la pharmacie (c.-à-d. réserve, stock ouvert, ensacheuse, magistrales, etc.) ainsi que dans les réserves d'étagère approvisionnées par son équipe et il les retire.

Plusieurs obstacles nuisent à la gestion optimale des RLM. Il n'est actuellement pas réaliste de saisir à l'informatique les numéros de lots des stocks achetés au moment de la réception ou même a posteriori. Sans la présence de code à barres sur les unités de distribution de

Tableau I : Profil de retrait d'un lot de médicament au Canada, aux États-Unis et en Europe

	Canada	États-Unis	Europe
Agence	Santé Canada (SC)	Food and Drug Administration (FDA) et Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	European Medicines Agency (EMA)
Site web	http://www.hc-sc.gc.ca	http://www.fda.gov	http://www.emea.eu.int/
Termes utilisés	Avis, mises en garde et retraits de marché ou <i>Advisories, warnings and drug recalls</i>	<i>Recall, drug withdrawal, safety alerts, public health advisories</i>	<i>Product safety announcement, market authorization withdrawals and suspensions</i>
Listes des avis	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/list/index_f.html http://hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/index_f.html	http://www.fda.gov/opacom/7alerts.html http://www.fda.gov/cder/news/pubpress.html http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/archive.html	http://www.emea.eu.int/htms/human/drugalert/drugalert.htm http://www.emea.eu.int/htms/human/withdraw/withdraw.htm

médicament, il est aussi irréaliste d'assurer la traçabilité des médicaments jusqu'à l'administration au patient. La FDA n'a pas jugé nécessaire d'obliger l'inclusion du numéro de lot et de la date de péremption dans le contenu du code à barres devant identifier les médicaments⁹. L'information émise par le fabricant n'est pas toujours uniforme et elle est parfois incomplète. La classification du retrait et les motifs ne sont pas toujours décrits dans l'avis. Par exemple, le retrait récent d'un lot d'ocrotéotide 500 mcg/mL 1 mL ne comportait pas de classification mais indiquait une substitution possible avec la fluphénazine. Santé Canada a publié un avis de mise en garde en utilisant le terme rappel et n'a pas publié d'avis de retrait¹⁰. Une vérification téléphonique avec le fabricant a permis de préciser que l'incertitude portait sur un nombre très limité d'ampoules.

De plus, toutes les mesures entreprises dans la gestion du retrait sont rarement documentées au sein du département de pharmacie et se résument très souvent à l'archivage de la fiche de retrait remplie dans un classeur incluant la quantité du lot retourné. Pourtant, si un incident se produit, on doit être en mesure de vérifier précisément ce qui a été effectué. Une capacité de référer rapidement au retrait, de jour ou de soir et dans les jours suivants l'événement, est essentielle (p. ex. à la suite de l'appel d'une infirmière doutant de la qualité d'un lot à l'étage, après la diffusion d'un avis du département sur ce retrait). L'Ordre des pharmaciens a publié un communiqué sur les retraits de médicaments au Canada¹¹.

Résolution de la problématique

Nous avons identifié trois possibilités à la résolution de la problématique de gestion des RLM : attendre la diffusion de lignes directrices à l'égard des établissements, proposer la mise en place de politiques et de procédures avec gestion papier ou avec gestion électronique intégrée. Après discussion avec l'équipe de gestion du département, la troisième option a été retenue.

On a procédé à la rédaction de politiques et de procédures précisant les obligations légales, les lignes directrices de Santé Canada, les modalités de diffusion de l'information provenant des fabricants et des distributeurs, les étapes de gestion interne incluant la description des tâches, la structure de la base de données ajoutée à l'intranet, les modalités d'affichage web et interactives, les modalités d'interface avec le logiciel pharmacie incluant une fiche de suivi. La démarche proposée comporte cinq étapes : (1) impression de la fiche de suivi et inscription des paramètres de base (c.-à-d. date/heure, nom du fabricant, nom du médicament, n° de lot, date de péremption); (2) prise en charge par le technicien en administration ou par le pharmacien; (3) tournée des stocks (réserve, distribution, réserves d'étage, casiers de patients); (4) ségréga-

tion des stocks et retour au fabricant; (5) saisie de la fiche par l'intranet (numérisation de l'avis en format PDF), envoi Pharmacie par courriel (Lotus Notes) et archivage papier à la gestion des stocks. Au besoin, le technicien en administration ou le pharmacien doit prendre contact avec le fabricant afin de préciser les motifs de retrait et l'impact potentiel sur la clientèle; une décision est prise par le pharmacien quant à la nécessité d'inclure ou non les patients ayant potentiellement reçu des doses du lot retiré par une revue d'utilisation par le biais du dossier pharmacologique informatisé. Un pharmacien est forcément impliqué dans les retraits de type I.

Calquée sur le modèle de gestion des demandes d'approvisionnement du programme d'accès spécial¹², la structure de saisie de la banque de données comportant les variables suivantes a été élaborée : n° de transaction, date de l'avis, nature de l'avis (écrit, verbal), date/heure de réception de l'avis, expéditeur de l'avis (distributeur, fabricant), nom de l'expéditeur, numéro local de produit, description (nom, forme, teneur, format de distribution) du médicament, n° de lot, type de RLM, résumé du commentaire de rappel, actions effectuées selon liste à cocher. Dans tous les cas, la saisie de la fiche intranet inclut la saisie du nom générique qui permet un affichage en ligne immédiat lors de la saisie d'ordonnances dans le progiciel GesPharX. Cet affichage en ligne inclut l'impression d'un commentaire sur les rapports de « reservice » durant un nombre de jours prédéterminé afin d'accroître la vigilance de l'équipe technique.

Le lecteur pourra se référer à la section des membres sur le site du Pharmactuel (www.pharmactuel.com) pour consulter la fiche de suivi élaborée ainsi que les politiques, les procédures et les copies des écrans de l'intranet.

Conclusion

Il existe peu de publications sur la gestion des retraits de lots de médicaments en établissement de santé. Cet article propose une démarche structurée menant à la gestion en ligne des retraits et à l'interface avec les outils cliniques.

Pour correspondance :

Jean-François Bussièrès

Unité de recherche en pratique pharmaceutique

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Tél. : (514) 345-4603

Télé. : (514) 345-4820

Courriel : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde : Il faut individualiser la posologie d'ALTACE (ramipril). Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter en la doublant tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale d'ALTACE ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour. Après avoir administré la première dose d'ALTACE, on doit surveiller le patient pendant au moins deux heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit demeurée stable pendant au moins une heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hypotension aura été traitée adéquatement (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose d'ALTACE lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'ALTACE, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE.

Utilisation en présence d'une dysfonction rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'ALTACE, une fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance. Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction rénale).

Utilisation en présence d'une dysfonction hépatique : Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction hépatique).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'ALTACE, 1 fois par jour. Cette dose doit être augmentée graduellement, selon la tolérabilité. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg par jour (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

FORME POSOLOGIQUE

a) Composition

Les capsules d'ALTACE (ramipril) dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif. Composition qualitative des capsules d'ALTACE, quelle que soit leur teneur en principe actif : ramipril, amidon prégélifié (comme diluant, lubrifiant et agent désintégrant) et enveloppes de gélatine vides. Pour toutes les teneurs d'ALTACE, les enveloppes de gélatine vides sont composées de gélatine, mais les colorants sont spécifiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

TENEUR EN PRINCIPE ACTIF	COUVERCLE DE LA CAPSULE	FOND DE LA CAPSULE
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane

b) Recommandations concernant la stabilité et la conservation du produit

Conserver ALTACE (ramipril) dans son contenant d'origine, à une température ambiante inférieure à 25 °C, et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. **PRÉSENTATION :** ALTACE (ramipril) est offert en capsules de gélatine dure de calibre n° 4 : 1,25 mg (fond blanc opaque et jaune), 2,5 mg (fond blanc opaque et orange), 5,0 mg (fond blanc opaque et rouge), 10,0 mg (fond blanc opaque et bleu). Les capsules ALTACE de 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 capsules (2 plaquettes alvéolées de 15 capsules chacune). Flacons de 100 capsules et de 500 capsules également disponibles.

Monographie du produit disponible sur demande.

Références : 1. Monographie d'ALTACE. 2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Trial. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.   50069717

Abstract

Objective: The purpose of this article is to describe an approach to updating the management of recalled batches of medication in healthcare centers.

Context: Management of recalled batches of medication is generally done manually and involves several obstacles. A good understanding of legal and professional obligations as well as an analysis of the situation can help establish a structured management approach.

Conclusion: Very few publications address the management of recalled batches of medication in healthcare centers. This article proposes a structured approach leading to online management of recalled medication interfacing with a database of recalled medication and clinical tools.

Key Words: Recall, medication, Health Canada.

Références

- Loi sur les aliments et drogues. L.R. 1985, ch. F-27. [cité le 21 septembre 2005] [1 écran]. <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/index.html> (site visité le 6 février 2006).
- Règlement sur les aliments et drogues. C.R.C., ch. 870. Partie C. [cité le 31 août 2004] [1 écran]. <http://laws.justice.gc.ca/fr/F-27/C.R.C.-ch.870/13730.html> (site visité le 6 février 2006).
- Lois et règlements du Canada : Règlement sur les produits de santé naturels, DORS/2003-196 (2004). [En ligne] <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/DORS-2003-196/15577.html> (site visité le 6 février 2006).
- Règlement sur les instruments médicaux. DORS/98-282 (2005); [En ligne] <http://lois.justice.gc.ca/fr/F-27/DORS-98-282/228096.html> (site visité le 6 février 2006).
- Santé Canada. Marche à suivre pour les retraits de produits du marché. [cité le 23 mai 2002]; [1 écran] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/proces/recall_proc-marche_retrait_f.html#2 (site visité le 6 février 2006).
- Santé Canada. Médicaments et produits de santé – Définitions – [cité le 18 août 2005]; [1 écran] http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/list/rec-ret_drugs_definitions_f.html (site visité le 6 février 2006).
- Santé Canada – Medefeff – Lignes directrices [cité le 1-11-2005]; http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/guide-ld/index_f.html et http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpa/pdf/medeff/guid-dir_indust_hppc-cpsp_f.pdf (site visité le 6 février 2006).
- Lexchin J. Drug withdrawals from the Canadian market for safety reasons, 1963-2004. *CMAJ* 2005;182:765-7.
- ASHP Government Affairs – Regulatory Summary – FDA Final rule for barcodes – [cité le 1-03-2004]; http://www.ashp.org/gad/monthlyupdates/regulatory/March_2004.cfm (site visité le 6 février 2006).
- Santé Canada – À propos – Mise en garde – Rappel de fioles d'acétate d'octrotéide omega en teneur 500 µg/mL à cause de la possibilité d'une erreur d'étiquetage [cité le 26-03-2006] - http://hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_03_f.html (site visité le 6 février 2006).
- Ordre des pharmaciens du Québec – Communiqué [cité le 28 janvier 2005]; http://www.opq.org/fr/actualites/PDF/2005-01-28_med_Sante_Canada_reponse_QUESTIONS.pdf (site visité le 6 février 2006).
- Bussières JF, Francoeur N, Duong V. Gestion des activités du programme d'accès spécial en établissement de santé : trois exemples. *Pharmactuel* 2004;37;150-2.