

Note d'information sur un incident Cristal-Net

Description, analyse des causes, mesures envisagées

N°1

Emetteur : HCL / DSII / Cristal-Net / Circuit du médicament.

Lyon, le 23 janvier 2017.

Un incident a été signalé par un établissement Cristal-link V01.03 auprès de l'ARS et de l'ANSM au mois de janvier 2017 (signalements ARS « SIVSS 122266 » et « SIVSS 122685 »).

Vous trouverez dans cette note d'information la description de cet incident, l'analyse des causes de celui-ci ainsi que les solutions envisagées pour minimiser le risque.

1 – Description de l'incident

Dans ODIN, les spécialités suivantes étaient au livret (sans précision de doses maximales et sans commentaires aux prescripteurs) :

- AMBISOME 50MG PDR INJ (sous le produit AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE)
- FUNGIZONE 10% SUSP BUV (sous le produit AMPHOTERICINE B)
- FUNGIZONE 50MG PDR INJ (sous le produit AMPHOTERICINE B)

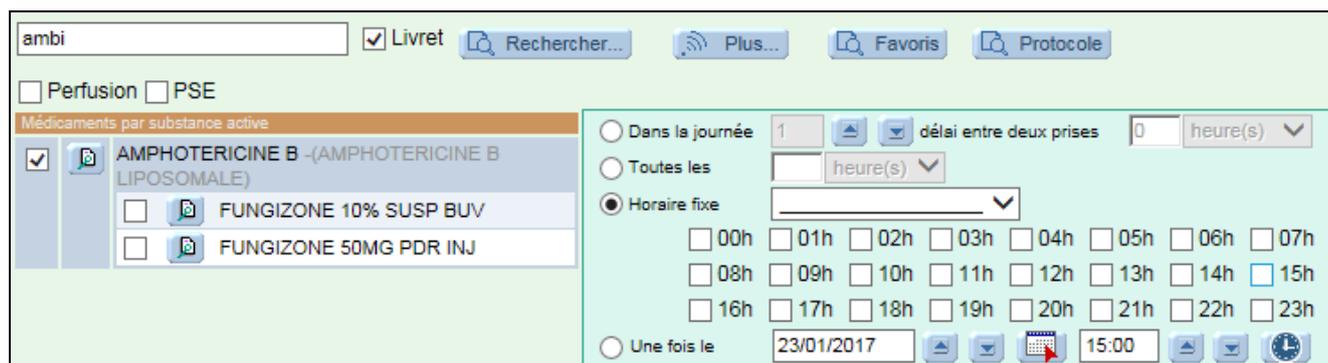
Dans OPIUM, la recherche au livret par un interne des produits issu du mot « ambi » a donné lieu à l'affichage de deux catégories de résultats : « Médicaments » et « Médicaments par substance active ». La 1^{ère} catégorie contenait le produit « AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE » et la 2^{nde} le produit « AMPHOTERICINE B ».

Illustration :



L'interne a ensuite sélectionné le produit « AMPHOTERICINE B », ce qui a donné lieu à l'affichage des deux spécialités au livret rattachées à ce produit.

Illustration :



Le prescripteur a alors coché la case « Perfusion », ce qui a limité la liste des spécialités du produit « AMPHOTERICINE B » à la seule forme injectable (spécialité « FUNGIZONE 50MG PDR INJ »).

Il a ensuite complété sa ligne de prescription avec une dose de 350 mg à administrer dans la journée sur 1 heure, puis il a signé.

Illustration de la perfusion dans la prescription en cours après signature :

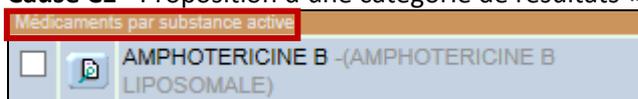
23/01/2017	Perfusion	INTRAVEINEUS	à passer sur 1h 1 fois dans la journée	à partir du 23/01/2017 16:00
	AMPHOTERICINE B	POUDRE	350 MG (350 MG / 24h)	soit 350 MG sur 1h
			soit 350 MG de	FUNGIZONE 50MG PDR INJ

Au final, dans cette configuration du livret, il y a eu une erreur médicamenteuse : du FUNGIZONE a été prescrit et administré à la place de l'AMBISOME.

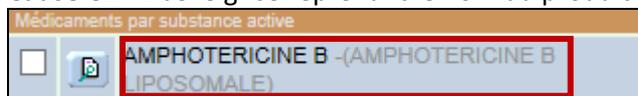
2 – Analyse des causes de l'incident

Après analyse, il s'avère que le module OPIUM a pu conforter le prescripteur dans ses choix de prescription pour les raisons suivantes :

- **Cause C1** - Proposition d'une catégorie de résultats « Médicaments par substance active »



- **Cause C2** - Libellé grisé reprenant le nom du produit ayant permis la recherche par substance active



- **Cause C3** - Absence d'alerte au prescripteur lors de la sélection du médicament (à paramétrer au livret)
- **Cause C4** - Absence d'alerte de dose maximale journalière dépassée

3 – Mesures envisagées

Solution à la cause C1 – A l'avenir, l'affichage de la catégorie de résultats « Médicaments par substance » ne sera plus automatiquement affiché, seul le bouton « Plus... » permettra d'effectuer une recherche étendue :



- Versions corrigées : Cristal-link V01.03 et V01.04.
- Date de livraison prévue : fin mars 2017.

Solution à la cause C2 – A l'avenir, l'affichage du produit ayant permis la recherche par substance active sera revu afin de lever toute ambiguïté de compréhension par le prescripteur.

- Versions corrigées : Cristal-link V01.03 et V01.04.
- Date de livraison prévue : fin mars 2017.

Solution à la cause C3 – Chaque établissement est invité à vérifier le paramétrage du livret ODIN pour toutes les spécialités comprenant de l’amphotéricine B injectable.

Si aucun commentaire de prescription n’est configuré, alors il est vivement conseillé de mettre en place le commentaire suivant (extrait de la page 5 du bulletin des vigilances n°62) :

Cristal-link KLIF

Médicament Tout T2A sus-T2A

Par spécialité Par DCI Par classe thérapeutique ATC dans

FUNGIZONE 50MG PDR INJ

Therapie Livret Cumuls Préparations Magasins CBU Interfaces Lien ODIN - BdM

Produit AMPHOTERICINE B

Spécialité FUNGIZONE 50MG PDR INJ

Identifiant 3223

Forme Galénique POUDRE

Liste Liste 1

Administration Multidose

Broyable Non renseigné

Disp. Ambu Hôpital

Essai Clinique **ATU**

Suspendu

Classe thérapeutique

+ ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE S...
+ ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQ...
+ ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMI...
+ ANTIBIOTIQUES
+ AMPHOTERICINE B

J02AA01

Substance(s) active(s)

AMPHOTERICINE B (AMPHOTERICINE B 50 MG)

Voie(s) d'administration

INTRAVEINEUSE

par défaut

Unité(s)

1 FLACON(S)
50 MG

■ multiple ■ administration
■ gestion ■ prescription

Gestion

Mode Disp. globalisée

Code UCD 9036689

Code GEF 0030584

Code CIP 5603329 - boîte de 1

Categorie **Prix TTC** 8,36 €

Arrondir à la dose supérieure

Prescription

Prescriptible

Durée maximale

Habilitations Sage femme
Interne
Médecin

Réévaluation à **Heure(s)**

Priorité de validation pharmacien

Fin de prescription

Administration

Auto-Administrable

Habilitations INFIRMIERE
KINESITHERAPEUTE

Commentaires

Prescription

Administration

Conséquence lors de la prescription :

Livret thérapeutique

FUNGIZONE 50MG PDR INJ

Les spécialités d'amphotéricine B ne sont pas interchangeables.
Ne pas substituer l'une par une autre.
Préciser le nom de la spécialité lors de la prescription en DCI.
Chaque spécialité a ses propres modalités de préparation :
Suspension Abelcet® : pas de reconstitution
Poudres Fungizone® et Ambisome® : reconstitution avec de l'eau PPI uniquement

Pour toutes les spécialités :
Veiller à ne diluer qu'avec une solution injectable de glucose.
Attention aux incompatibilités avec le NaCl 0,9 % ou les solutions contenant des bactériostatiques lors de l'administration.

Cf. <http://tinurl.com/i53saf7>.

AMPHOTERICINE B

du 23/01/2017 18:00



Solutions à la cause C4 – Dans les versions V01.03 et V01.04 de Cristal-link, il n'est pas possible de définir des doses maximales par spécialité médicamenteuse mais uniquement par substance active père, ce qui ne permet pas de gérer le cas de l'amphotéricine B injectable.

Il est alors recommandé de créer des assistants de saisie ou des prescriptions protocolées pour prescrire les spécialités non interchangeables de l'amphotéricine B injectable.

Dans ce cas, il faut bien veiller à définir autant de produits dans ODIN que de spécialités non interchangeables. Cette dernière proposition est également valable hors protocoles.

Il peut être aussi opportun de rajouter un commentaire de prescription invitant le prescripteur à consulter la monographie BdM des spécialités concernées pour vérification des doses maximales.

Amphotéricine B injectable : mises en garde pour éviter les erreurs médicamenteuses

L'ANSM a été informée de la survenue d'erreurs médicamenteuses avec les spécialités comprenant de l'amphotéricine B injectable :

- ◆ Fungizone®;
- ◆ Abelcet® : forme complexée phospholipidique ;
- ◆ Ambisome® : forme liposomale.

Ces erreurs font suite à :

- ◆ **la substitution de la spécialité Ambisome® (amphotéricine B sous forme liposomale) par une autre spécialité contenant de l'amphotéricine B** alors même qu'il n'existe pas de groupe générique pour ces spécialités. Une telle substitution entraîne un risque de surdosage avec notamment un risque accru d'atteinte rénale. Les spécialités contenant de l'amphotéricine B ne possèdent pas les mêmes posologies, modalités d'administration et indications (cf tableau comparatif).

Les spécialités d'amphotéricine B ne sont pas interchangeables.

- ◆ Ne pas substituer l'une par une autre.
- ◆ Préciser le nom de la spécialité lors de la prescription en DCI.

- ◆ **l'utilisation de solvants non adaptés pour la reconstitution et la dilution de ces produits.**

La spécialité Abelcet® est prête à diluer et ne nécessite qu'une étape de dilution avec une solution injectable de glucose avant administration.

Les spécialités Fungizone® et Ambisome® doivent être :

- reconstituées avec de l'eau pour préparation injectable (eau PPI) ;
- diluées avec une solution injectable de glucose.

Il faut se référer aux Résumés des caractéristiques du produit (RCP) pour une information complète et détaillée des modalités de préparation.

Pour rappel, que ce soit pour la reconstitution ou la dilution, l'amphotéricine n'est pas compatible avec le chlorure de sodium NaCl 0,9 % ou les solutions contenant des bactériostatiques (tels que l'alcool benzylique) qui peuvent provoquer la précipitation de l'antibiotique. L'amphotéricine ne doit donc pas être administrée par une ligne intraveineuse ayant contenu du chlorure de sodium NaCl 0,9 % sauf si cette ligne a d'abord été rincée avec une solution injectable de glucose. Si cela n'est pas possible, l'amphotéricine doit être administrée par une autre ligne de perfusion.

Chaque spécialité a ses propres modalités de préparation :

- ◆ Suspension Abelcet® : pas de reconstitution
- ◆ Poudres Fungizone® et Ambisome® : reconstitution avec de l'eau PPI uniquement

Pour toutes les spécialités :

- ◆ Veiller à ne diluer qu'avec une solution injectable de glucose.
- ◆ Attention aux incompatibilités avec le NaCl 0,9 % ou les solutions contenant des bactériostatiques lors de l'administration.

Dorothee DURAND

Nadia EZZAHIR, Emmanuelle POINSARD, Simona TEODOSIU, Aurélie VITORES

erreur.medicamenteuse@ansm.sante.fr

Pour plus d'information, vous pouvez consulter :

Les AMM sur la Base de données publique des médicaments :

- ▶ [Fungizone® 50 mg, poudre pour solution injectable ;](#)
- ▶ [Abelcet® 5 mg/ml, suspension à diluer pour perfusion ;](#)
- ▶ [Ambisome® 50 mg, poudre pour suspension de liposomes pour perfusion.](#)

Spécialités d'amphotéricines B injectables – Tableau comparatif

Les RCP étant susceptibles d'évoluer, il est recommandé de se référer au RCP pour une information exhaustive

Spécialité	FUNGIZONE 50 mg, poudre pour solution injectable	ABELCET 5 mg/ml, suspension à diluer pour perfusion	AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension de liposomes pour perfusion
Indications	Mycoses systémiques à germes sensibles. Ce médicament peut être utilisé dans le traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse sans être le traitement de choix en première intention.	Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques: ◆ chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B ◆ en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale	AMBISOME est un médicament antifongique indiqué chez l'adulte et l'enfant comme suit: ◆ Traitement des infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole. ◆ Traitement des infections fongiques invasives à <i>Candida</i> et des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH: - Ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B - En cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques. Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimonies.
Posologies	La dose est habituellement de 0,3 mg/kg de poids administrée en 2 à 6 heures. Les doses peuvent être augmentées graduellement de 5 à 10 mg par jour pour arriver à la dose finale de 0,5 à 1 mg/kg .	La dose recommandée est de 5,0 mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours.	Traitement des infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> et <i>Candida</i> . La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour . ◆ Traitement des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par les VIH. La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour. ◆ Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour. ◆ Traitement des leishmanioses viscérales : la dose cumulative recommandée est de 18-24 mg/kg en 6 perfusions: une perfusion par jour pendant 5 jours consécutifs et une 6 ^e perfusion le 10 ^e jour chez l'enfant et le sujet immunocompétent. ◆ Chez le sujet immunodéprimé , les données sont limitées. Des doses jusqu'à 40 mg/kg sur 10 à 20 jours consécutifs ont été administrées. En cas d'aggravation de la fonction rénale sous AMBISOME, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'AMBISOME à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions.
Modalités de reconstitution et de dilution	◆ reconstitution du flacon de 50 mg avec 10 ml d'eau PPI (5 mg/mL) ◆ dilution avec 500mL de sérum glucosé à 5% pour une concentration finale de 0,1 mg/ml. La concentration de la solution administrée ne doit pas dépasser 0,1 mg/ml.	1 seule étape : ◆ dilution avec du sérum glucosé à 5% (Le volume final de perfusion doit être d'environ 500 ml pour une concentration de 0,2 mg/ml)	2 étapes : ◆ reconstitution du flacon de 50 mg avec 12 mL d'eau PPI (4 mg / mL) ◆ dilution uniquement avec une solution injectable de glucose (à 5 %, 10 % ou 20 %) pour une concentration finale comprise dans l'intervalle recommandé de 0.20 mg/ml à 2 mg/ml
Ne pas diluer avec une solution saline ou contenant des bactériostatiques, cela peut entraîner la précipitation de l'amphotéricine B. Ne pas administrer si une précipitation est observée. Ne pas mélanger avec d'autres médicaments ou avec des électrolytes.			
Modalités d'administration	Perfusion intraveineuse lente (environ 2 à 6 heures).	Perfusion intraveineuse à un débit de 2,5 mg/kg/heure.	Perfusion intraveineuse stricte de 30 à 60 minutes. Si le patient ressent une gêne au cours de cette perfusion, la durée de perfusion peut être prolongée.