

Avis urgent de sécurité sur le terrain  
Information urgente sur la sécurité  
FSN 2-2022  
29.04.2022

Demande à tous les utilisateurs finaux  
des produits !

Chère cliente, cher client,

Nos produits sont optimisés en permanence et soumis à des contrôles de qualité réguliers, afin de répondre aux normes les plus élevées. Ce contrôle continu de nos produits garantit leur haute qualité, mais peut conduire à des corrections dans de rares cas.

Dans le cadre de ces recherches et des réactions de nos clients, nous avons constaté que la performance enzymatique du produit suivant était réduite :

**Enzyme Reagent MassTox® Drugs of Abuse Testing in urine (référence 96007, numéro de lot #3921)**  
(en tant que composant de l'Enzyme Solution Set (référence 96078))

Nous vous prions donc de prendre impérativement connaissance de l'Urgent Field Safety Notice ci-dessous. Nous vous prions également de bien vouloir remplir le formulaire de réponse qui l'accompagne, car nous devons pouvoir prouver la réception de l'action corrective.

Nous nous excusons pour les désagréments que cette situation vous cause. Le support Chromsystems est à votre disposition pour toute autre question et s'occupera de votre demande rapidement et de manière fiable.

Vous pouvez nous joindre par la hotline + 49 89 18930-111 ou par e-mail à l'adresse [support@chromsystems.com](mailto:support@chromsystems.com).

En outre, vous pouvez volontiers vous adresser à nos collaborateurs du service commercial.

Nous vous remercions d'ores et déjà de votre soutien dans la mise en œuvre des mesures nécessaires et nous réjouissons de poursuivre notre bonne collaboration.

Avec mes salutations distinguées,

Dr. Ralf Fischer

Chef du département des affaires réglementaires

Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH

Avis urgent de sécurité sur le terrain  
Information urgente sur la sécurité  
FSN 2-2022  
29.04.2022

Demande à tous les utilisateurs finaux  
des produits !

Par cette lettre, nous souhaitons vous informer que Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH mène une action corrective pour les produits listés dans le tableau 1. Nos dossiers indiquent que vous avez été livré avec les produits mentionnés.

Tableau 1 : Produit / lot concerné.

Nom du produit	Référence	N° de lot
Enzyme Reagent MassTox® Drugs of Abuse Testing in urine (Composant de l'Enzyme Solution Set, référence 96078)	96007	#3921

## Description du problème, y compris la cause identifiée

Le réactif enzymatique susmentionné contient une glucuronidase qui a été spécialement sélectionnée pour l'hydrolyse de certains analytes présents sous forme glucuronidée. Nous avons des indications que l'activité de l'enzyme est diminuée dans le lot 3921. Il en résulte un clivage incomplet de certains conjugués et donc un dosage trop faible de certains analytes, en particulier de la codéine et de la dihydrocodéine, et dans une moindre mesure de la morphine, alors que les autres drogues ne sont pas concernées.

Vous reconnaissez une activité enzymatique réduite au fait que les valeurs cibles du contrôle de l'hydrolyse (Hydrolysis Control, référence 0470) ne sont pas atteintes.

Le tableau 2 présente les résultats d'études internes dans lesquelles le contrôle de l'hydrolyse a été traité avec différents lots d'enzymes :

Tableau 2 : Résultats de l'enquête.

Analyte	96007, lot concerné 3921 Écart par rapport à la valeur cible du contrôle de l'hydrolyse 0470, lot 2121	96007, lot non concerné 4021 Écart par rapport à la valeur cible du contrôle de l'hydrolyse 0470, lot 2121
Codeine	de -40 % à -31 %	+11 %
Dihydrocodéine	environ -45	+7 %

Tous les autres analytes du contrôle de l'hydrolyse se situent dans les spécifications pour les deux lots d'enzymes utilisés.

Nous partons du principe que seuls les opiacés qui se présentent sous forme de  $\delta$ -glucuronides ne sont pas complètement hydrolysés avec le réactif enzymatique du lot 3921. Cela concerne surtout la codéine et la dihydrocodéine. La codéine est métabolisée à environ 50 - 70 % en codéine- $\delta$ -glucuronide (voir littérature ci-dessous), des concentrations plus faibles entraînant une teneur en glucuronide plus faible (données empiriques). La morphine est métabolisée à environ 5 - 10 % en morphine- $\delta$ -glucuronide et à 60% en morphine-3-glucuronide (Codein and Morphin Pathway, <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA146123006>). Nous n'avons aucune indication que d'autres analytes que ceux mentionnés ci-dessus ou leurs glucuronides soient concernés par l'hydrolyse incomplète.

Avis urgent de sécurité sur le terrain  
Information urgente sur la sécurité  
FSN 2-2022  
29.04.2022

Demande à tous les utilisateurs finaux  
des produits !

## Nous évaluons le risque sur la base des considérations suivantes

Afin de pouvoir évaluer l'impact de valeurs de concentration faussement basses sur le patient, quelques exemples sont examinés ci-dessous.

### a) sujets ayant récemment pris de la codéine ou de la dihydrocodéine (concentrations élevées)

Chez les patients qui ont récemment pris de la codéine ou de la dihydrocodéine, on peut s'attendre à des concentrations qui sont généralement bien supérieures aux limites de décision internes du laboratoire (seuils de positivité ou de cut-off), par exemple 1000 µg/L ou plus. Si les échantillons sont préparés avec le réactif enzymatique du lot 3921, on peut s'attendre à des concentrations faussement basses d'environ 750 µg/L, conformément aux explications données ci-dessus. Ces échantillons donneraient toujours un résultat correctement positif (consommation confirmée).

### b) sujets ayant pris de la codéine ou de la dihydrocodéine quelques jours auparavant (concentrations proches du seuil de tolérance) :

Chez les patients ayant pris de la codéine ou de la dihydrocodéine quelques jours auparavant, on peut s'attendre à des concentrations proches des valeurs de cut-off (par ex. 25 µg/L). Si les échantillons sont préparés avec le réactif enzymatique du lot 3921, on peut s'attendre à des concentrations faussement basses. En présence de concentrations élevées de glucuronide d'autres analytes, l'effet peut être renforcé en raison de l'inhibition compétitive de l'enzyme, de sorte que des concentrations < 19 µg/L doivent être attendues. Cependant, étant donné qu'une partie de la codéine ou de la dihydrocodéine est non conjuguée, on peut s'attendre à ce qu'une concentration > LLOQ en résulte, même en cas de clivage insuffisant des conjugués.

Néanmoins, dans ce cas, des résultats faussement négatifs sont possibles en fonction du niveau des valeurs de cut-off (pas de consommation confirmée, scénario du pire). Les résultats faussement négatifs n'ont pas de conséquences immédiates sur la santé du patient. D'un point de vue médico-légal, des conclusions erronées peuvent toutefois être tirées.

### c) sujets n'ayant pas pris de codéine ou de dihydrocodéine

Les patients qui n'ont pas pris de codéine ou de dihydrocodéine sont correctement évalués négativement.

Il n'y a aucun risque de faux positif pour le patient.

## Quelles sont les mesures à prendre par le client/l'utilisateur ?

- Si vous avez utilisé l'Enzyme Reagent (référence 96007) du lot 3921, veuillez vérifier si vous avez déterminé la codéine, la dihydrocodéine ou la morphine. Si c'est le cas, vérifiez avec votre médecin traitant s'il est nécessaire de reconsidérer/redéterminer les valeurs de la codéine, de la dihydrocodéine ou de la morphine.
- N'utilisez plus l'Enzyme Reagent (référence 96007) du lot 3921 pour d'autres déterminations.
- Renvoyez-nous le reste de votre stock d'Enzyme Reagent (référence 96007) du lot 3921 et vous recevrez immédiatement un produit de remplacement. Pour ce faire, veuillez remplir le formulaire de réponse.

Avis urgent de sécurité sur le terrain  
Information urgente sur la sécurité  
FSN 2-2022  
29.04.2022

Demande à tous les utilisateurs finaux  
des produits !

- Si vous avez transmis à un autre laboratoire l'un des produits mentionnés dans cette lettre, informez ce laboratoire du contenu de cette lettre et transmettez-lui une copie.

Si vous avez des questions à ce sujet, veuillez-vous adresser à notre support au +49 89 18930-111 ou par e-mail à [support@chromsystems.com](mailto:support@chromsystems.com).

Veuillez documenter vos actions sur le formulaire de réponse ci-joint.

Veuillez renvoyer la réponse avant le 23.05.2022.

### Partage des informations décrites ici

Veuillez-vous assurer que tous les utilisateurs des produits susmentionnés et les autres personnes à informer au sein de votre organisation ont pris connaissance de cette "Information urgente sur la sécurité". Si vous avez remis les produits à des tiers, veuillez leur transmettre une copie de cette information ou nous en informer par e-mail à l'adresse suivante :

[regulatory@chromsystems.com](mailto:regulatory@chromsystems.com)

Veuillez suivre cet avis et l'action qui en découle afin de garantir l'efficacité de l'action corrective, et conservez ces informations au moins jusqu'à ce que l'action soit terminée.

L'autorité nationale de régulation compétente a été informée de cette "information urgente sur la sécurité".

Nous vous remercions d'ores et déjà de votre soutien dans la mise en œuvre des mesures nécessaires et nous réjouissons de poursuivre notre bonne collaboration.

Avec mes salutations distinguées,

Dr. Ralf Fischer  
Chef du département des affaires réglementaires  
Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH

Avis urgent de sécurité sur le terrain  
Information urgente sur la sécurité  
FSN 2-2022  
29.04.2022

Demande à tous les utilisateurs finaux  
des produits !

## Formulaire de réponse

Nom du produit	N° de commande	N° de lot
Enzyme Reagent MassTox® Drugs of Abuse Testing in urine (Composant de l'Enzyme Solution Set, référence 96078)	96007	3921
1. Informations client (à remplir par le client)		
Organisation		
Adresse		
Nom de contact		
Titre/Fonction		
Téléphone		
Email		
2. Action client (à remplir par le client)		
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Les données sur les patients concernant la codéine, la dihydrocodéine et/ou la morphine ont été obtenues en utilisant les produits susmentionnés.  Si "oui" : <input type="checkbox"/> Décision sur la pertinence clinique prise avec le médecin traitant.	A remplir par le client ou saisir n/a.
<input type="checkbox"/> Oui	L'information selon laquelle l'Enzyme Reagent 96007, lot 3921, ne doit plus être utilisé a été portée à la connaissance de tous les utilisateurs concernés et mise en œuvre. Le nombre suivant de bouteilles 96007 des lots 3921 doit être échangé :	A remplir par le client ou saisir n/a.

Avis urgent de sécurité sur le terrain  
Information urgente sur la sécurité  
FSN 2-2022  
29.04.2022

Demande à tous les utilisateurs finaux  
des produits !

<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Avez-vous connaissance d'événements médicaux indésirables et d'effets négatifs directs sur les patients en rapport avec les produits mentionnés dans cet avis de sécurité ?  Si "oui" : veuillez fournir des détails sur cet événement (à remplir par le client) :	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> n/a	J'ai identifié et informé mes clients ou d'autres tiers concernés auxquels des produits concernés par cette lettre ont été livrés ou pourraient être envoyés.	Saisir la date et le type de notification ou n/a.
<input type="checkbox"/> Oui	J'ai une question, veuillez me contacter.	Brève description de la demande :
Par ma signature, j'atteste avoir reçu l'avis de sécurité FSN 2-2022 et avoir lu et compris son contenu.		
Nom		
Signature		
Date		

Veuillez renvoyer le formulaire dûment rempli par e-mail ou par fax avant le 23.05.2022 à

E-mail : [regulatory@chromsystems.com](mailto:regulatory@chromsystems.com) / Fax : +49 89 189 30 199

Il est important que votre organisation prenne les mesures indiquées dans le FSN et confirme que vous avez reçu le FSN.

La réponse de votre organisation est la preuve dont nous avons besoin pour suivre l'avancement des mesures correctives.