

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

à retourner **par e-mail** à l'adresse : dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr

Réf du dossier au Pôle DQRS : 2021-DQ-1743 version n° 2

• ENQUETE VOLET 1

1 – Informations générales

- Date de réception du signalement par l'exploitant / le fabricant : 12 octobre 2021
- Dénomination **exacte** du produit (selon l'AMM), présentation : VITAMINE A DULCIS 25000 U/I POUR 100g, pommade ophtalmique
- DCI : VITAMINE A synthétique

N° du (des) lots(s) :	P 0243	
Date de péremption :	Avril 2023	
Date de fabrication (jour/ mois /année)	09/04/2020	/ /
Taille du lot : (préciser le type d'unité)		
Dates de distribution :	début :11 juin 2020 fin :31 juillet 2020	début : fin :
Quantité distribuée sur le marché français :		

- Distribution en France du ou des lots incriminé(s):	
Grossiste-répartiteurs ☒	Echantillons médicaux ☐
Officine ☐	Essai clinique ☐
Hôpital ☒	
Autre (humanitaires...), préciser :	
- Distribution hors France du ou des lots incriminé(s) :	
Hors UE ☐	Pays :
UE ☐	Pays :

ATU	oui ☐	non ☒	Autorisation importation parallèle	oui ☐	non ☒
Essai clinique	oui ☐	non ☒	AMM	oui ☒	non ☐
Si AMM	N°AMM :		Code CIP : 3400931134435		
	N°ATU :				
	Nom du Titulaire : Allergan France				
	Générique : oui ☐ non ☒				
	Procédure : ☒ Nationale ☐ Reconnaissance Mutuelle ☐ Décentralisée ☐ Centralisée				
					Pays rapporteur : Pays superviseur :

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Nom et adresse de l'exploitant / fabricant: Allergan Fra

Courbevoie

(Lieu d'exercice du pharmacien responsable)

Pharmacien responsable : Thierry

Souchon

Tél :

Mail : souchon_thierry@allergan.com

Lieu(x) de production

Lieu(x) de conditionnement

Lieu(x) de contrôle :

Lieu de libération : Tubilux Pharma, Pomezia Italie

selon la Directive 2001/83/CE

Lieu de l'échantillonnage : Tubilux Pharma, Pomezia Italie

DESCRIPTION DU DEFAUT QUALITE :

Lors de l'essai de stabilité pour la spécialité VITAMINE A DULCIS 25000 U.I. POUR 100 g, pommade ophtalmique, lot T0243, (conditions de stockage de stabilité : température 25°C, 40% d'humidité relative), un résultat hors spécifications pour le dosage de la vitamine A a été initialement signalé à Allergan à 18 mois, ce résultat a été confirmé le 8 décembre 2021.

Ce lot représentait l'échantillon de stabilité 2020 pour la Vitamine A. Les résultats du retest confirment les résultats hors spécifications initiaux. Les résultats énumérés ci-dessous sont légèrement inférieurs aux limites actuelles des spécifications de durée de conservation.

Numéro de lot : T0243

Point de contrôle : 18 mois

Spécifications à péremption :

Résultats initiaux (UI pour 100g)

Echantillon 1 :

Echantillon 2 :

Résultats du retest (UI pour 100g)

Echantillon R1 :

Echantillon R2 :

Echantillon R3 :

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Suspicion de contrefaçon/ falsification * oui ☐ non ☒

* avis du Pharmacien Responsable

2- Evaluation du risque patient

Classe ATC du produit : S01XA	
Indications thérapeutiques du produit : Xérosis conjonctival et cornéen Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne .	
Est-ce que le produit a été administré ?	☐ non ☒ oui
Comment le défaut a-t-il été détecté ?	Lors des études de stabilité en continue, au point de contrôle à 18 mois.
Par qui a-t-il été détecté ?	☐ médecin ☐ cadre infirmier ☐ patient ☒ site de fabrication ☐ site de distribution ☐ exploitant ☐ pharmacien hospitalier ☐ pharmacien d'officine ☐ autre, préciser :
Quand a-t-il été détecté ?	☐ avant ☐ pendant ☒ après l'administration au patient
Est-ce que le défaut est facilement détectable par l'utilisateur ?	☒ non ☐ oui, préciser

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Est-ce que le défaut a été associé à un effet indésirable ?	☒ non ☐ oui si oui, description:
Si oui, l'effet était il grave ?	☒ non ☐ oui si oui, description :
Déterminer le risque patient en cas d'administration du produit incriminé et son niveau de gravité: <i>(Effets secondaires, toxicité, remise en cause de l'efficacité du traitement, erreur d'administration, difficulté ou impossibilité d'utilisation, etc)</i>	Une évaluation des risques patient a été réalisée suite aux résultats hors spécifications identifiés. - Aucune nouvelle information de sécurité n'a été identifiée dans la base de données mondiale pour le lot T0243 de Vitamine A pommade ophtalmique. Bien que l'impact potentiel de cette déviation ne puisse pas être déterminé sans équivoque, le risque d'une diminution de l'effet thérapeutique due au résultat hors spécification signalé ne peut être exclu. Cependant, la revue de la base de données de sécurité suite à l'identification de dosage hors spécification à 18 mois pour le lot T0243, n'a pas fait remonter d'événements indésirables ou de plaintes reçues pour ce lot, il n'y a pas eu de nouveaux risques identifiés pendant cette revue. - La probabilité qu'un événement indésirable se produise en raison du résultat hors spécification signalé est évaluée comme étant peu probable pour le lot T0243 Vitamine A pommade ophtalmique.

3 – Investigations sur le(s) lot(s) concerné(s)

Revue du dossier de lot : <i>(anomalie, événement ... pouvant être à l'origine du défaut)</i>	Investigation au niveau du laboratoire Au cours de l'enquête préliminaire, les vérifications suivantes ont été effectuées : taille des échantillons et conditions de stockage, procédure d'échantillonnage, calcul, instruments utilisés (maintenance et étalonnage), préparation des échantillons et des étalons, chromatogrammes (adéquation du système, séparation, intégration), verrerie, réactifs,
--	--

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

	solvants et solutions (statut, validité), formation des analystes, autres analyses effectuées précédemment sur le même instrument. Aucune anomalie ou erreur n'a été mise en évidence lors des opérations de laboratoire dans le cadre de l'enquête de la phase 1. L'adéquation du système est conforme aux paramètres analytiques. Dans le cadre de l'enquête de la phase 2, [REDACTED] de nouveaux tests et les résultats (retest) ont confirmé le dépassement initial des spécifications. Investigation au niveau de la fabrication L'enquête de fabrication est actuellement en cours chez [REDACTED] Allergan (AbbVie) attend le rapport d'enquête.
Analyse de l'échantillonnage et résultats <i>(nombre d'échantillons contrôlés à préciser)</i> -lot(s) concerné(s) -autres lots :	NA NA NA
Analyse de l'échantillon incriminé et résultats : <i>(si résultats disponibles)</i>	Résultats d'analyse Numéro de lot : T0243 Point de contrôle : 18 mois Spécifications à péremption : [REDACTED] Résultats initiaux (UI pour 100g) Echantillon 1 : [REDACTED] Echantillon 2 : [REDACTED] Résultats du retest (UI pour 100g) Echantillon R1 : [REDACTED] Echantillon R2 : [REDACTED] Echantillon R3 : [REDACTED]
Impact du défaut sur d'autres lots/ produits : <i>si oui, préciser les lots et produits concernés</i>	☒ non ☐ oui
Signalements (et/ou réclamations) du même type pour le marché français, <i>(préciser la période de recherche : minimum sur 2 ans)</i>	

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

- Sur le même lot - Sur un autre lot du même produit Nombre d'unités distribuées par an : Taux de réclamations habituellement observé pour ce type de défaut :	☒ non ☐ oui si oui, nombre de signalements : ☐ non ☒ oui si oui, nombre de signalements/n° de lot: 2 cas similaires : - lot M360 (2019), résultats hors spécifications à 24 mois. Au test suivant, réalisé à 36 mois, les résultats étaient bien dans les spécifications. Résultat à 24 mois : [REDACTED] Résultat à 36 mois : [REDACTED] Spécifications de l'essai [REDACTED] - lot P281 (2021), résultats hors spécifications à 36 mois (péremption), sur 2 échantillons testés lors des tests de stabilité, 1 était dans les spécifications l'autre pas. Les 2 étaient proches des spécifications. Spécifications de l'essai [REDACTED] Les résultats étaient [REDACTED] 2020: [REDACTED] NA
--	--

4 – Mesures à mettre en oeuvre

Mesures conservatoires (<i>blocage de lot/date, quarantaine, retrait...</i>)	Pas d'action conservatoire à ce jour, les investigations au niveau de la fabrication sont en cours.
Risque de rupture en cas de blocage ou de retrait	☒ non ☐ oui
Si oui autre alternative thérapeutique ? <i>(y compris par des spécialités d'autres laboratoires)</i>	☒ non ☐ oui à préciser
Autres informations utiles (notamment sur la nature du produit concerné : médicament d'urgence, médicament orphelin,...)	NA

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Mesure proposée par le Pharmacien Responsable.	Proposition rappel de lot : ☒ non ☐ oui Commentaires : Aucune mesure conservatoire n'est préconisée L'effet thérapeutique de Vitamine A 25 000 U.I./100g pommade ophtalmique, lot n°T0243, dont un résultat hors spécification a été identifié à 18 mois, pourrait être diminué, mais un événement indésirable est jugé peu probable. Aucune réaction indésirable aux médicaments ou plainte n'a été reçue en rapport avec ce lot et aucun nouveau risque pour la sécurité n'a été identifié. Le nombre de plaintes pour manque d'efficacité pour ce produit est très faible. Ce lot a été entièrement distribué dans les 4 mois suivant sa date de fabrication (entre le 11 juin 2020 et le 31 juillet 2020) et on peut s'attendre à ce qu'il soit entièrement consommé sur le marché. Après la mise en circulation du lot T0243, un total de [REDACTED] lots [REDACTED] ont été mis en circulation sur le marché français pour répondre à la demande du produit. Il est à noter qu'après ouverture, un tube de Vitamine A Dulcis ne doit pas être conservé plus de 28 jours. La probabilité qu'un tube de ce lot soit encore en stock est très faible. La conclusion initiale est que le risque associé à la qualité du produit et à la sécurité du patient est faible. Après réception d'un rapport d'enquête final de [REDACTED] l'impact / le risque pour le produit sera réévalué. Autre mesure prise : N/A
--	--

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

Thierry Souchon

Version définitive du document : ☐ non ☒ oui

14-Mar-2022

Thierry Souchon

Electronically signed by
Thierry Souchon
Reason: Management
Approval
Date: Mar 14, 2022 18:13
GMT+1

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

à retourner par e-mail à l'adresse : dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr

Réf du dossier au Pôle DQRS : 2021-DQ-1743 version n° 2

• ENQUETE VOLET 2

Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation : VITAMINE A DULCIS 25000 U/I POUR 100g, pommade ophtalmique
N° du (des) lots(s) : P281

Analyse de l'échantillon incriminé et résultats : <i>(si résultats non disponibles lors de l'envoi du volet 1)</i>	L'investigation au niveau de la fabrication a été effectuée par le site de fabrication [REDACTED] mais aucun problème pouvant expliquer le défaut de stabilité n'a été identifié. Aucun changement du processus ou des matériaux qui aurait pu entraîner des résultats hors spécification à 18 mois pour le lot de stabilité T0243 n'a été identifié. [REDACTED] a signalé qu'il s'agissait d'un résultat imprévisible par rapport aux données de stabilité précédentes. Les résultats du lot de stabilité T0243 ont été jugés conformes aux spécifications en utilisant [REDACTED] mais toujours dans l'intervalle inférieur des spécifications. De plus, un certain nombre d'améliorations mineures ont été identifiées dans le cadre de la préparation des échantillons.
--	--

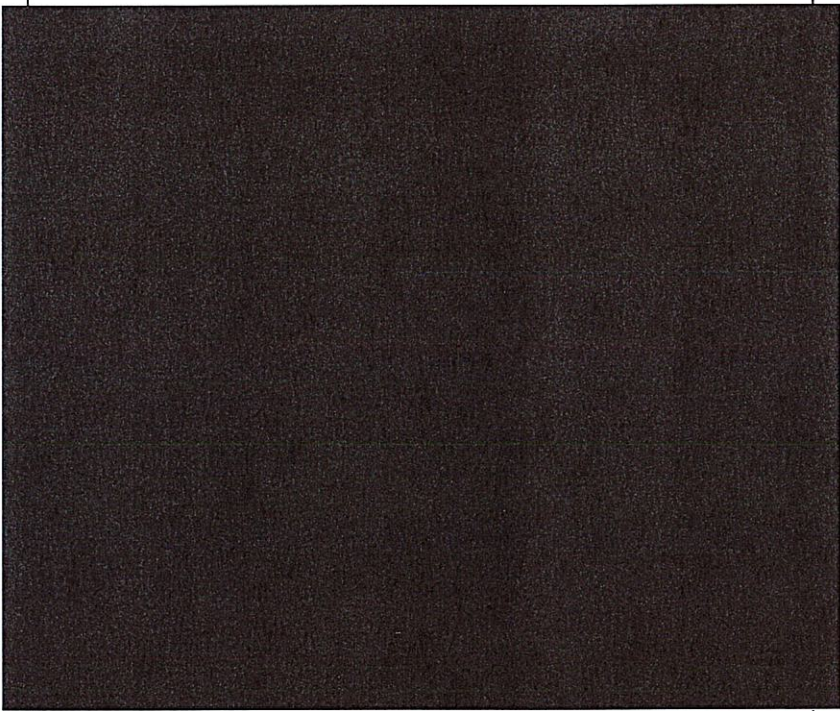
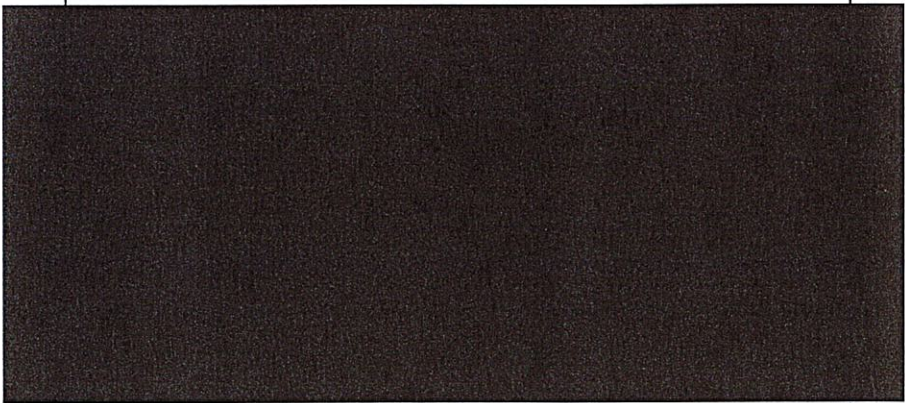
ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Rappel des mesures mises en oeuvre	N/A
Autres mesures proposées par le pharmacien responsable (le cas échéant)	N/A

5 – Analyses des causes et mesures correctives

Analyse de la (des) causes : (selon une méthode appropriée) <i>Liste de causes possibles à titre d'exemple :</i> - Composant non-conforme - Absence agrément/maitrise d'un fournisseur - Absence/défaut qualification équipement - Défaut fonctionnement équipement - Absence/défaut validation de procédé - Dérive / non-maitrise procédé - Défaut maitrise de l'environnement - Problème de traçabilité - Insuffisance qualification/formation personnel - Non respect procédures - Procédure / documentation insuffisante - Défaut maitrise transport - Mauvaise appréciation d'un risque - etc.....	Lister les causes à l'origine du défaut et préciser la cause « racine » ou identifier la/les causes probables : L'étude approfondie des investigations au niveau du laboratoire et de l'évaluation des résultats a permis d'apporter les conclusions suivantes : - La matière première est difficile à gérer. [REDACTED] - La matière première a tendance à se cristalliser, cette caractéristique intrinsèque peut affecter l'analyse.
---	--

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

	Résultats de stabilité du lot T0243 à 18 mois
	Spécifications 
	Echantillon 1 
	Echantillon 2 
Mesures correctives et préventives	
	

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

	Date de mise en place des actions correctives et/ou préventives: Implémentation immédiate pour tous les nouveaux lots fabriqués pour la méthode de test et pour l'incorporation des améliorations identifiées lors de la préparation de l'échantillon N° du premier lot concerné et date de commercialisation (si connu) :
Conclusion et engagement du Pharmacien Responsable	Avec des résultats de dosage faibles, une diminution de l'effet thérapeutique pourrait être observée par le patient, mais l'apparition d'un événement indésirable a été jugée peu probable sur la base d'une évaluation des risques patients. Le lot T0243 a été entièrement distribué dans les 4 mois suivant sa date de fabrication (avril 2020) et on peut supposer qu'il a été entièrement consommé sur le marché La conclusion est que le résultat du lot T0243 a montré un résultat imprévisible à 18 mois par rapport à l'historique des études de stabilité réalisées sur le produit. Le risque associé à la qualité du produit et à la sécurité du patient est jugé faible et le réapprovisionnement du marché peut se poursuivre. Abbvie continue à surveiller la stabilité des lots de Vitamine A et envisagera de réviser les exigences de durée de péremption le cas échéant.

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

Thierry Souchon

Version définitive du document : ☐ non ☒ oui

14-Mar-2022

Thierry Souchon

Electronically signed by
Thierry Souchon
Reason: Management
Approval
Date: Mar 14, 2022 18:13
GMT+1

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE