

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

To return by email to : dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr

Référence du dossier au Pôle DQRS / Dossier reference : 2023DQ0902

Version n° 3

• **ENQUETE VOLET 1 / Investigation part 1**

1- Informations générales / General informations

- Date de réception du signalement par l'exploitant/fabricant : 12/05/2023

Receipt date by the 'exploitant / manufacturer'

- Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation :

Product dénomination (complete – based on MMA), presentation

VITAMINE A DULCIS 25 000 U.I. pour 100g, pommade ophtalmique

- DCI / INN : vitamine A synthétique (concentrat de), forme huileuse

N° du (des) lot(s) / Batch(es) N°	T0243 (+ annexes 1 et 2 jointes à la déclaration)	
Date de péremption / Expiry Date	04/2023	N/A
Date de fabrication / Manufacturing Date	09/04/2020	N/A
Taille du lot : (préciser le type d'unité) / Batch size : (in unit)	██████████	N/A
Dates de distribution / Distribution dates	Début : 11 juin 2020 Fin : 31 juillet 2020	Début : N/A Fin : N/A
Quantité distribuée sur le marché français / Total quantity distributed on french market	██████████	N/A
Distribution en France du ou des lot(s) incriminé(s) / Distribution channels in France : Grossiste-répartiteur / Wholesaler ☒ Echantillons médicaux / Sampling model ☐ Officine / Retail Pharmacy ☒ Essai clinique / Clinical trial ☐ Hôpital / Hospital ☒ Autre (humanitaire), précisez : Other (humanitary...), to be precised :		
Distribution hors France du ou des lot(s) incriminé(s) Distribution out of France : N/A Hors UE – Outside EU ☐ Pays / Country : UE ☐ Pays / Country :		

☒ AMM under MA		☐ Autorisation importation parallèle / Parallel importation
☐ ATU compassionate use		☐ Essai clinique / Clinical trial
Si ATU ou AMM If MA or ATU	N° AMM : V ██████████ N° ATU : N/A	Code CIP (national code) : 34009 311 344 3 5
	Nom du Titulaire / MA Holder : ABBVIE, 10 RUE D'ARCUEIL, 94528 RUNGIS CEDEX, FRANCE	
	Générique / Generic : ☐ OUI ☒ NON	

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

	Procédure : ☒ Nationale / National ☐ Reconnaissance Mutuelle / Mutual recognition ☐ Décentralisée / Decentralized ☐ Centralisée / Centralized Pays rapporteur / Reporting country : N/A Pays superviseur / Supervising country : N/A
--	---

Nom et adresse de l'exploitant / fabricant / <i>Exploitant name and address :</i> ABBVIE, 10 RUE D'ARCUEIL, 94528 RUNGIS CEDEX, FRANCE <i>(Lieu d'exercice du pharmacien responsable/ Chief Pharma Officer working address)</i>	
Pharmacien responsable <i>Chief Pharma Officer</i> Nom / Name : Sophie MELTZHEIM Tél : +33 (0)1 [REDACTED] Tél portable : +33 [REDACTED] Mail : sophie.meltzheim@abbvie.com	Personne en charge du dossier <i>(le cas échéant)</i> Person in charge of the notification Nom / Name : [REDACTED] Tél : +33 (0)1 [REDACTED] Tél portable : +33 [REDACTED] Mail : [REDACTED]
Lieu(x) de production Manufacturing site(s)	[REDACTED]
Lieu(x) de conditionnement Packaging site	[REDACTED]
Lieu(x) de libération Release site <i>Selon la Directive 2001/83/CE modifiée, art 51</i>	Tubilux Pharma S.p.A, Via Costarica 20/22, 00071 Pomezia (RM), Italie
Lieu de l'échantillonnage Retention sample site	Tubilux Pharma S.p.A, Via Costarica 20/22, 00071 Pomezia (RM), Italie

DESCRIPTION DU DEFAUT QUALITE / <i>Quality defect description :</i> Un résultat OOS a été obtenu pour le point T36 mois correspondant à la péremption du produit sur le dosage du principe actif sur un échantillon de 100g de pommade ophtalmique du lot T0243 (FRANCE). Le lot T0243 de stabilité représente l'année 2020. La spécification déposée dans le dossier d'AMM est : [REDACTED] Le résultat obtenu au point T36 mois est : C1= [REDACTED] (résultat initial) C2= [REDACTED] (résultat du retest) OOS result for the point T36 months corresponding to the expiry date of the batch T0243. The test is a dosage of API in a sample of 100g of the eye ointment. Acceptance criteria: [REDACTED] Result for T36mois: C1= [REDACTED] (Initial result) C2= [REDACTED] (retest assay) The stability batch T0243 represents the year 2020.
--

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

A noter les autres résultats pour ce test lors des points de stabilité précédents / Other stability results for this batch :

T0243	T=0	T=3	T=6	T=9	T=12	T=18	T=24	T=36
Acceptance Criteria: 								

A noter que le point T18 mois avait également fait l'objet d'un retest avec une nouvelle méthode qui n'a toutefois pas confirmé la non-conformité du dosage initial (2021-DQ-1743).

Notice that the point T18 mois had been retested with a new method but the initial non-conformity was not confirmed.

Suspicion de contrefaçon/falsification / Counterfeit / Falsified suspicious case * ☐ OUI ☒ NON

* avis du Pharmacien responsable / * opinion of the Chief Pharma Officer

2- Evaluation du risque patient / Patient safety risk evaluation

Classe ATC du produit / Product ATC classification :	S01XA
Indications thérapeutiques du produit / Therapeutic indication :	-Xérosis conjonctival et cornéen. -Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne.
Est-ce que le produit a été administré ? Has the product been administered ?	☐ NON ☐ OUI N/A
Comment le défaut a-t-il été détecté ? How the defect has been identified?	Le défaut a été détecté lors des essais de stabilité à péremption (T36 mois) The quality defect has been detected during stability assay at T36 months (expiry date)
Par qui a-t-il été détecté ? By whom the defect has been identified ?	☐ médecin / Physician ☒ site de fabrication / Manufacturing site ☐ IDE / Nurse ☐ site de distribution / Distribution site ☐ pharmacien d'officine / Pharmacist ☐ exploitant ☐ pharmacien hospitalier / Hospital pharmacist ☐ autre, précisez « other »: ☐ patient
Quand a-t-il été détecté ? When the defect has been detected ?	☐ avant / before ☐ pendant / during ☐ après l'administration / after the administration N/A
Est-ce que le défaut est facilement détectable par l'utilisateur ? Is the defect easily detectable by the user?	☒ NON ☐ OUI Précisez :

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Est- ce que le défaut a été associé à un effet indésirable ?	☒ NON ☐ OUI Si oui, précisez :
Si oui, l'effet est-il grave ? Is the defect associated to an adverse event? If yes, is it a serious one?	☐ NON ☐ OUI Si oui, précisez : N/A
Déterminer le risque patient en cas d'administration du produit incriminé et de son niveau de gravité : Determine the patient risk in case of any product administration and precise the severity level : <i>(Effets secondaires, toxicité, remise en cause de l'efficacité du traitement, erreur d'administration, difficulté ou impossibilité d'utilisation, etc.)</i>	Bien que l'impact potentiel de cet écart ne puisse être déterminé de façon certaine, le risque de diminution de l'effet thérapeutique en raison de la non-conformité signalée ne peut être exclu. Un risque de réduction de l'efficacité du produit en fin de vie (proche de la date d'expiration) ne peut être exclu. (Voir l'annexe 3 – Health Hazard Evaluation) Although the potential impact of this deviation cannot be unequivocally determined, the risk of decreased therapeutic effect due to the out of specification reported cannot be excluded (see “annexe 3 “– Health Hazard Evaluation)

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

3- Investigations sur le(s) lot(s) concerné(s) / Investigation on impacted batches

Revue du dossier de lot / Batch record review : (anomalie, événement...pouvant être à l'origine du défaut)	Aucune anomalie détectée à la revue du dossier de lot. No anomaly detected during the batch record review.
Analyse de l'échantillonnage et résultats / Retention sample examination and result (nombre d'échantillons contrôlés à préciser) - Lot(s) concerné(s) / Impacted batch - Autre(s) lot(s) / Other batch	N/A
Analyse de l'échantillon incriminé et résultats (si disponibles) / Defected sample analysis and result (if available) :	N/A
Impact du défaut sur d'autres lots/produits / Impact of the defect on other batches / products :	☐ NON ☒ OUI Si oui, précisez les lots et les produits concernés : (voir tableau joint au volet)
Signalements et/ou réclamations du même type pour le marché français / Notifications and/or other complaints of the same type on the french market (préciser la période de recherche, minimum sur 2 ans) - Sur le même lot / Same batch - Sur un autre lot du même produit Another batch of the same batch Nombre d'unités distribuées par an : Total quantity of units distributed per year :	☒ NON ☐ OUI Si oui, nombre de signalement : ☐ NON ☒ OUI Si oui, nombre de signalement/n° de lot : 2021-DQ-1743 (Dossier suivi par Allergan site Exploitant en France pour la spécialité VITAMINE A DULCIS 25 000 U.I. pour 100g, pommade ophtalmique jusqu'au 31 octobre 2022) Environ [REDACTED] unités par an Around [REDACTED] units per year

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Taux de réclamations habituellement observé pour ce type de défaut / Complaints ratio routinely counted for this defect type :	20 réclamations pour “manque d'efficacité” ont été traitées durant les 3 dernières années. Ce qui correspond à une occurrence de 3 PPM environ. 20 complaints for the reason “lack of efficacy” had been handled locally over the past 3 years. This corresponds to an occurrence of 3 PPM approximately.
---	---

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

4- Mesures à mettre en œuvre / Actions taken

Mesures conservatoires et date (<i>blocage de lot, quarantaine, retrait...</i>) Corrective actions and date (<i>lot on hold, quarantine, recall...</i>)	Aucune mesure conservatoire préconisée. En effet, l'analyse des données de distribution a montré que chaque lot est entièrement distribué dans les 6 mois suivant sa production (voir tableaux joints à la déclaration Annexes 1 et 2). De plus, ce produit ne doit être utilisé que dans les 7 jours suivant son ouverture. Il est donc peu probable que le produit soit utilisé proche de sa fin de vie (3 ans après sa fabrication). No action on the market proposed. The analysis of distribution datas show that each batch is distributed within 6 mnths after the production (see document attached to the notification)gMoreover, the product must be used during 7 days after the first opening. The risk that the product will be used around the expiry date is low.						
Risque de rupture en cas de blocage ou de retrait / Potential product shortage in case of Hold or Recall	☐ NON ☒ OUI						
Si oui, autre alternative thérapeutique ? If yes, therapeutic alternative? (<i>y compris par des spécialités d'autres laboratoires</i>)	☐ NON ☒ OUI Précisez : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">Indication</th><th style="width: 60%;">Spécialités</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">Xérosis conjonctival et cornéen</td><td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> - VITAMINE A FAURE 150 000 U.I. POUR CENT, collyre en solution - VitA Nuit Ursapharm, Dispositif Médical </td></tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne</td><td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> -VITAMINE A FAURE 150 000 U.I. POUR CENT, collyre en solution -VITAMINE B12 CHAUVIN 0,2 mg/0,4 ml, collyre en solution en récipient unidose -VITAMINE B12 HORUS PHARMA 0,2mg/0,4 ml, collyre en solution en récipient unidose -VITAMINE B12 THEA 0,05 POUR CENT (0,2 mg/0,4 ml), collyre en récipient unidose </td></tr> </tbody> </table>	Indication	Spécialités	Xérosis conjonctival et cornéen	- VITAMINE A FAURE 150 000 U.I. POUR CENT, collyre en solution - VitA Nuit Ursapharm, Dispositif Médical	Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne	-VITAMINE A FAURE 150 000 U.I. POUR CENT, collyre en solution -VITAMINE B12 CHAUVIN 0,2 mg/0,4 ml, collyre en solution en récipient unidose -VITAMINE B12 HORUS PHARMA 0,2mg/0,4 ml, collyre en solution en récipient unidose -VITAMINE B12 THEA 0,05 POUR CENT (0,2 mg/0,4 ml), collyre en récipient unidose
Indication	Spécialités						
Xérosis conjonctival et cornéen	- VITAMINE A FAURE 150 000 U.I. POUR CENT, collyre en solution - VitA Nuit Ursapharm, Dispositif Médical						
Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne	-VITAMINE A FAURE 150 000 U.I. POUR CENT, collyre en solution -VITAMINE B12 CHAUVIN 0,2 mg/0,4 ml, collyre en solution en récipient unidose -VITAMINE B12 HORUS PHARMA 0,2mg/0,4 ml, collyre en solution en récipient unidose -VITAMINE B12 THEA 0,05 POUR CENT (0,2 mg/0,4 ml), collyre en récipient unidose						

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Autres informations pertinentes / Any other pertinent info (notamment sur la nature du produit concerné : médicament d'urgence, médicament orphelin...)	Absence de générique pour la spécialité VITAMINE A DULCIS 25 000 U.I. pour 100g, pommade ophtalmique (No generic on the market for the product VITAMINE A DULCIS 25 000 U.I. pour 100g, pommade ophtalmique)
Mesure proposée par le Pharmacien Responsable / Action to be taken under Chief Pharma Officer proposal	Proposition de rappel de lot / Batch recall proposal : ☒ NON ☐ OUI <u>Autre(s) mesure(s) prise(s) :</u> <u>Any other action(s) to be taken</u> La cause racine n'ayant pas encore été établie, une analyse approfondie du produit et de l'historique de ses résultats de stabilité sera réalisée afin de définir une nouvelle durée de vie du produit. Par mesure de précaution, AbbVie s'assurera que les prochains lots seront produits avec une durée de vie de 12 mois afin de garantir une continuité de la chaîne d'approvisionnement en attendant les résultats de l'analyse citée précédemment. AbbVie propose donc de continuer la libération des lots avec une péremption à 12 mois en attendant les résultats de cette analyse au regard des éléments suivants : - Faible risque patient - Rotation rapide des lots (distribués dans les 6 mois après fabrication) - Absence de signal d'augmentation des réclamations pour "manque d'efficacité" - Rupture de stock prévue en cas d'arrêt de la libération des lots (produit MITM) As a definitive root cause for the low assay results OOS at 36 months could not be identified, a deep analysis of the product and stability data will be performed to define a new shelf-life. Abbvie will ensure that batches yet to be manufactured are used within 12 months as a precautionary measure to ensure continuity of supply of this fast-moving product pending the results of the analysis and considering the following elements: - Low patient risk - Quick turnover of batches, expected to be fully distributed within 6 months. - Absence of signal of increase in complaints for "lack of effectiveness" - Expected stock shortage in case of batch release stoppage (MITM product)

Version définitive du document / Document final version: ☐ NON ☒ OUI

Date et signature du Pharmacien Responsable / Date et signature du Chief Pharma Officer :

Sophie MELTZHEIM, Pharmacien Responsable

P/O [REDACTED], Responsable Assurance Qualité Produits / PRI, le 22 décembre 2023

[REDACTED]

[REDACTED]
Reason: Quality Approver
Date: Dec 22, 2023 16:58 GMT+1

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

A retourner par e-mail à l'adresse / To return by email to : dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr

Référence du dossier au Pôle DQRS / Dossier reference : 2023DQ0902

Version n° 3

- **ENQUETE VOLET 2 / Investigation part 2**

- Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation :
- **Product dénomination (complete – based on MMA), presentation**

VITAMINE A DULCIS 25 000 U.I. pour 100g, pommade ophtalmique

- N° de lot(s) / Batche(s) number(s) : T0243 + (lots indiqués dans les annexes 1 et 2 du volet 1)

Analyse de l'échantillon incriminé et résultats : <i>(si résultats non disponibles lors de l'envoi du Volet 1)</i> Suspected unit analysis and results : <i>(if results not available in the part 1)</i>	N/A
Rappel des mesures mises en œuvre Corrective Actions as reminder	Analyse des données de stabilité afin de déterminer une nouvelle durée de vie pour le produit. A stability datas analysis will be performed to dertermin a new shelf-life for the product.
Autres mesures proposées par le Pharmacien Responsable Other any actions under Chief Pharma Officer proposal	Proposition de ne pas arrêter la libération des lots dans l'attente des résultats de l'analyse précitée au regard des éléments mentionnés dans le volet 1. Proposal to not stop the batch release during the duration of the analysis (the quality rational is on the Volet 1)

5- Analyses des causes et mesures correctives / Root cause(s) analysis and Corrective & Preventive action(s)

Analyse de la (des) cause(s) : (selon une méthode appropriée) Root cause analysis Liste de causes possibles à titre d'exemple : - Composant non conforme - Absence agrément/maitrise d'un fournisseur - Absence/défaut qualification équipement - Défaut fonctionnement équipement - Absence/défaut validation de procédé - Dérive/non-maîtrise procédé - Défaut maîtrise de l'environnement	Lister les cause à l'origine du défaut et préciser la cause « racine » ou identifier la/les cause(s) probable(s) : Après investigation aucune root cause n'a pu être établie. Une analyse approfondie des données de stabilité des lots pour la quantité de principe actif par tube a été réalisée. Cette analyse a permis d'établir une nouvelle durée de vie du produit, passant de 3 ans à 1 an après fabrication. Cette nouvelle durée de vie permet d'assurer au patient une efficacité optimale du produit jusqu'à péremption.
--	--

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

- Problème de traçabilité - Insuffisance qualification/formation personnel - Non-respect procédures - Procédure/documentation insuffisante - Défaut maîtrise transport - Mauvaise appréciation d'un risque	De ce fait, une variation de type Ib a été déposée auprès de l'ansm le 19 décembre 2023. Par précaution les lots produits depuis le 12 juin 2023 ont été libérés avec 12 mois de durée de vie conformément aux informations transmises dans le Volet 1 de cette notification. After investigation, no root cause has been established. A deep analysis has been led. Thanks to this analysis, a new shelf life has been defined for Vitamine A Dulcis. The new shelf life is 1 year instead of 3. This new shelf life insure to the patient the efficacy of the product until the expiry date. As a precaution, batches released since 12th June 2023 were released with a 1 year shelf life as mentionned on the Volet 1 of this notification.
Mesures correctives et préventives CAPA	Préciser les mesures correctives et/ou préventives mises en place pour chacune des causes identifiées / CAPA for each root cause : La variation de type Ib a été déposée le 19 décembre 2023 auprès de l'ansm. A Ib variation has been submitted to MOH on december the 19th. Date de mise en place des actions correctives et/ou préventives / CAPA plan with dates: La variation de type Ib a été déposée le 19 décembre 2023 auprès de l'ansm. A Ib variation has been submitted on december the 19th. N° du premier lot concerné et date de commercialisation (si connu) / 1st batch n° and distribution date (if known) , with CAPA in place effectively (if applicable) : Les premiers lots libérés avec une péremption à 1 an ont été distribués en France en août 2023. The first batches with a one year of shelf life has been distributed in France in august 2023.

ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Conclusion et engagement du Pharmacien Responsable : Conclusion and Chief Pharma Officer commitment :	Une nouvelle durée de vie du produit a été établie après une analyse approfondie des données de stabilité du produit. Cette nouvelle date de péremption permet de garantir au patient que le produit est efficace jusqu'à sa péremption. Une variation de type Ib a été déposée le 19 décembre 2023 auprès de l'ansm. A deep analysis has been led. Thanks to this analysis, a new shelf life has been defined for Vitamine A Dulcis. The new shelf life is 1 year instead of 3. This new shelf life insure to the patient the efficacy of the product until the expiry date. A Ib variation has been submitted on december the 19th.
---	--

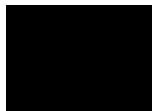
Version définitive du document / Final doc version : ☐ NON ☒ OUI

Date et signature du Pharmacien Responsable :

Date & Chief Pharma Officer signature :

Sophie MELTZHEIM, Pharmacien Responsable

P/O [REDACTED], Responsable Assurance Qualité Produits / PRI, le 22 décembre 2023



Electronically signed by:

*Reason: Quality Approver
Date: Dec 22, 2023 16:58
GMT+1*