

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

à retourner par e-mail à l'adresse : [dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr](mailto:dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr)

Réf du dossier au Pôle DQRS : 2019-DQ-0930 version n° 2

### • ENQUETE VOLET 1

#### 1 – Informations générales

- Date de réception du signalement par l'exploitant / le fabricant : 12 juin 2019

- Dénomination **exacte** du produit (selon l'AMM), présentation : VITAMINE A DULCIS 25000 U.I. POUR 100 g, pommade ophtalmique

- DCI : Vitamine A synthétique (concentrat de) - forme huileuse

N° du (des) lots(s) :	M360	
Date de péremption :	31/05/2020	
Date de fabrication (jour/ mois /année)	12/05/2017	/ /
Taille du lot : (préciser le type d'unité)	██████████	
Dates de distribution :	début :23 octobre 2017 fin :27 octobre 2017	début : fin :
Quantité distribuée sur le marché français :	██████████	

- Distribution en France du ou des lots incriminé(s):	
Grossiste-répartiteurs <input checked="" type="checkbox"/>	Echantillons médicaux <input type="checkbox"/>
Officine <input type="checkbox"/>	Essai clinique <input type="checkbox"/>
Hôpital <input checked="" type="checkbox"/>	
Autre (humanitaires...), préciser :	
- Distribution hors France du ou des lots incriminé(s) :	
Hors UE <input type="checkbox"/>	Pays :
UE <input type="checkbox"/>	Pays :

ATU	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>	Autorisation importation parallèle	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>
Essai clinique	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>	AMM	oui <input checked="" type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Si AMM	N°AMM	██████████	Code CIP : 34009 3113443 5		
	N°ATU :				
	Nom du Titulaire : Allergan France				
	Générique :	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>		
Procédure :	<input checked="" type="checkbox"/> Nationale	<input type="checkbox"/> Reconnaissance Mutuelle	<input type="checkbox"/> Décentralisée		
	<input type="checkbox"/> Centralisée	Pays rapporteur :			
		Pays superviseur :			

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Nom et adresse de l'exploitant / fabricant: Allergan France SAS – 12 place de la défense – 92400 Courbevoie <i>(Lieu d'exercice du pharmacien responsable)</i>	
Pharmacien responsable : Thierry SOUCHON Tél : [REDACTED]	[REDACTED]
Mail : souchon_thierry@allergan.com	
Lieu(x) de production :	[REDACTED]
Lieu(x) de conditionnement :	[REDACTED]
Lieu(x) de contrôle :	[REDACTED]
Lieu de libération : Tubilux Pharma, Pomezia Italie <i>selon la Directive 2001/83/CE modifiée, art 51</i>	
Lieu de l'échantillothèque : Tubilux Pharma, Pomezia Italie	

### DESCRIPTION DU DEFAUT QUALITE :

L'analyse réalisée le 30 mai 2019 dans le cadre des études de stabilité continues pour la spécialité VITAMINE A DULCIS 25000 U.I. POUR 100 g, pommade ophtalmique, lot M360, expiration mai 2020, a montré des résultats hors spécifications.

Il s'agit d'analyse réalisée à 24 mois, température 25°C, 40% d'humidité relative.

Les spécifications en stabilité du principe actif sont entre [REDACTED]

L'analyse réalisée le 30 mai 2019 a révélé sur 2 échantillons des résultats hors spécifications : [REDACTED]

Suspicion de contrefaçon/ falsification \*    oui     non

\* avis du Pharmacien Responsable

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

### 2- Evaluation du risque patient

<b>Classe ATC du produit : S01XA</b>	
<b>Indications thérapeutiques du produit :</b> Xérosis conjonctival et cornéen. Traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne.	
<b>Est-ce que le produit a été administré ?</b>	<input type="checkbox"/> non <input checked="" type="checkbox"/> oui
<b>Comment le défaut a-t-il été détecté ?</b>	Lors des études de stabilité en continue, au point de contrôle à 24 mois.
<b>Par qui a-t-il été détecté ?</b>	<input type="checkbox"/> médecin <input type="checkbox"/> cadre infirmier <input type="checkbox"/> patient <input checked="" type="checkbox"/> site de fabrication <input type="checkbox"/> site de distribution <input type="checkbox"/> exploitant <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> autre, préciser :
<b>Quand a-t-il été détecté ?</b>	<input type="checkbox"/> avant <input type="checkbox"/> pendant <input checked="" type="checkbox"/> après l'administration au patient
<b>Est-ce que le défaut est facilement détectable par l'utilisateur ?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui, préciser
<b>Est-ce que le défaut a été associé à un effet indésirable ?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui    si oui, description:
<b>Si oui, l'effet était il grave ?</b>	<input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui    si oui, description :
<b>Déterminer le risque patient en cas d'administration du produit incriminé et son niveau de gravité:</b> <i>(Effets secondaires, toxicité, remise en cause de d'efficacité du traitement, erreur d'administration, difficulté ou impossibilité d'utilisation, etc .....)</i>	Risque de sous dosage en vitamine A entraînant un risque de réduction de l'efficacité du traitement.

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

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

<p><b>Revue du dossier de lot :</b> <i>(anomalie, événement ... pouvant être à l'origine du défaut)</i></p>	<p>La revue du dossier de lot a été effectuée par le site de fabrication. Aucune anomalie n'a été identifiée.</p> <p>Aucune déviation n'a été observée tant au niveau du contrôle de la matière première que des conditions de stockage.</p>
<p><b>Analyse de l'échantillothèque et résultats</b> <i>(nombre d'échantillons contrôlés à préciser)</i></p> <p>-lot(s) concerné(s)</p> <p>-autres lots :</p>	<p>2 échantillons du lot concerné ont été analysés. Ce qui a permis de confirmer le résultat</p> <p>Les autres lots ayant fait l'objet de contrôle lors du suivi de stabilité (contrôle à 12 mois et à 36 mois) n'ont pas fait l'objet de résultats hors spécifications</p>
<p><b>Analyse de l'échantillon incriminé et résultats :</b> <i>(si résultats disponibles)</i></p>	
<p><b>Impact du défaut sur d'autres lots/ produits :</b> <i>si oui, préciser les lots et produits concernés</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> non   <input type="checkbox"/> oui</p>
<p><b>Signalements (et/ou réclamations) du même type pour le marché français,</b> <i>(préciser la période de recherche : minimum sur 2 ans)</i></p> <p>- Sur le même lot</p> <p>- Sur un autre lot du même produit</p> <p>Nombre d'unités distribuées par an :</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> non   <input type="checkbox"/> oui   si oui, nombre de signalements :</p> <p><input type="checkbox"/> non   <input checked="" type="checkbox"/> oui si oui, nombre de signalements/n° de lot: 2 cas similaires : E236 (2012) et J520 (2014), résultats hors spécifications à 36 mois (= péremption)</p>

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Taux de réclamations habituellement observé pour ce type de défaut :	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; display: inline-block;"></div> unités distribuées en France en 2018
--	--

### 4 – Mesures à mettre en oeuvre

<b>Mesures conservatoires</b> ( <i>blocage de lot/date, quarantaine, retrait...</i> )	Pas de mesure conservatoire préconisée
<b>Risque de rupture en cas de blocage ou de retrait</b>	<input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
<b>Si oui autre alternative thérapeutique ?</b> ( <i>y compris par des spécialités d'autres laboratoires</i> )	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui   à préciser
<b>Autres informations utiles</b> (notamment sur la nature du produit concerné : médicament d'urgence, médicament orphelin,...)	
<b>Mesure proposée par le Pharmacien Responsable.</b>	Proposition rappel de lot : <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Commentaires : Aucune mesure conservatoire n'est préconisée, étant donné que l'ensemble des unités du lot M360 ont été distribuées en octobre 2017. La probabilité pour que des unités du lot M360 n'aient pas été distribuées par les grossistes et les pharmacies est très faible. De plus, le résultat hors spécifications conduit à un sous-dosage ce qui ne présente pas de risque d'exposition pour les patients. Enfin, les résultats hors spécifications ont été relevés en mai 2019 soit 19 mois après la distribution du lot incriminé. 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 conservé est très faible  Autre mesure prise :

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

10 Juillet 2019

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

Version définitive du document :  non  oui

à retourner par e-mail à l'adresse : [dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr](mailto:dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr)

Réf du dossier au Pôle DQRS : 2019-DQ-0930 version n° 1

### • ENQUETE VOLET 2

Dénomination <b>exacte</b> du produit (selon l'AMM), présentation : VITAMINE A DULCIS 25000 U.I. POUR 100 g, pommade ophtalmique
N° du (des) lots(s) : M360

<b>Analyse de l'échantillon incriminé et résultats :</b> <i>(si résultats non disponibles lors de l'envoi du volet 1)</i>	NA
<b>Rappel des mesures mises en oeuvre</b>	Pas de mesure conservatoire préconisée
<b>Autres mesures proposées par le pharmacien responsable (le cas échéant)</b>	

### 5 – Analyses des causes et mesures correctives

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

<p><b>Analyse de la (des) causes :</b> (selon une méthode appropriée)</p> <p><i>Liste de causes possibles à titre d'exemple :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Composant non-conforme</li> <li>- Absence agrément/maitrise d'un fournisseur</li> <li>- Absence/défaut qualification équipement</li> <li>- Défaut fonctionnement équipement</li> <li>- Absence/défaut validation de procédé</li> <li>- Dérive / non-maitrise procédé</li> <li>- Défaut maitrise de l'environnement</li> <li>- Problème de traçabilité</li> <li>- Insuffisance qualification/formation personnel</li> <li>- Non respect procédures</li> <li>- Procédure / documentation insuffisante</li> <li>- Défaut maitrise transport</li> <li>- Mauvaise appréciation d'un risque</li> <li>etc.....</li> </ul>	<p>Lister les causes à l'origine du défaut et préciser la cause « racine » ou identifier la/les causes probables :</p> <p>L'analyse des causes n'a pas permis d'identifier une cause source pour ce résultat hors spécifications. Les études réalisées sur le produit fini montre une tendance à la diminution du taux de principe actif tout au long de la durée de vie du produit. Cependant le lot M360 présente une tendance à la diminution de la teneur en principe actif plus importante. Aucune erreur n'a été identifiée au niveau des analyses en laboratoire lors de l'investigation et aucune déviation au procédé de fabrication n'a été enregistrée sur le dossier de lot. Les essais sur le principe actif étaient conformes aux spécifications : essai fait par le fabricant de principe actif [REDACTED], essai de retest fait à réception par [REDACTED] et essai à libération du produit fini. Ce résultat hors spécifications à 24 mois est considéré comme un résultat exceptionnel. Celui-ci ne reflète pas une tendance.</p>
<p><b>Mesures correctives et préventives</b></p>	<p>Préciser les mesures correctives et/ou préventives mises en place pour chacune des causes identifiées :</p> <p>Nous avons réalisé une analyse de tendance sur les moyennes des données de stabilité depuis 2011 qui montre qu'en moyenne la durée de stabilité est légèrement supérieure à 36 mois. Cependant, la méthode d'analyse semble présenter une importante variabilité en terme de résultats.</p> <p>En raison du caractère exceptionnel du résultat hors spécifications à 24 mois pour le lot M360, de sa distribution effectuée entre le 23 et le 27 octobre 2017, de la distribution de [REDACTED] lots sur le marché français sur les 3 dernières années sans qu'un phénomène similaire ait été identifié, et du résultat de l'analyse de tendance ci-dessus, nous proposons de continuer à suivre étroitement les résultats des lots actuellement en stabilité afin d'évaluer si des mesures sont nécessaires quant à la révision de la péremption du produit fini. De plus, nous allons effectuer une revue de nos méthodes d'analyse afin de réduire la variabilité des résultats.</p> <p>Date de mise en place des actions correctives et/ou préventives:</p> <p>N° du premier lot concerné et date de commercialisation (si connu) :</p>

## ENQUETE SIGNALEMENT D'UN DEFAUT QUALITE

### Conclusion et engagement du Pharmacien Responsable

En conclusion nous confirmons ne préconiser aucune mesure conservatoire, étant donné que l'ensemble des unités du lot M360 ont été distribuées en octobre 2017.

La probabilité pour que des unités du lot M360 n'aient pas été distribuées par les grossistes et les pharmacies est très faible.

De plus, le résultat hors spécifications conduit à un sous-dosage ce qui ne présente pas de risque d'exposition pour les patients.

Enfin, les résultats hors spécifications ont été relevés en mai 2019 soit 19 mois après la distribution du lot incriminé. 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 conservé est très faible.

Nous nous engageons à poursuivre le suivi étroit des lots actuellement en stabilité et à effectuer une revue de nos méthodes d'analyse.

Date et Signature du Pharmacien Responsable : Thierry Souchon, Pharmacien Responsable

Version définitive du document :  non  oui

10 Juillet 2019