

Dans ce nouveau volume du courrier 2018, le Centre National de Pharmacovigilance et de Materiovigilance (CNPM) a enregistré 72 déclarations d'effets indésirables de médicaments et de dispositifs médicaux, ce qui est encourageant, puisque sur le courrier 2017, 56 cas ont été déclarés. Cette augmentation est le résultat des efforts fournis durant nos formations en pharmacovigilance et en materiovigilance destinés aux professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, sage femmes, etc.).

La sensibilisation des utilisateurs a commencé à apporter des résultats.

L'objectif de notre courrier est d'informer nos prescripteurs et utilisateurs sur l'efficacité et la sécurité des médicaments qu'ils soient enregistrés dans la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques ou en cours d'enregistrement par une évaluation de la balance bénéfices/risques.

Au cours de cette année, nous avons demandé le retrait de deux médicaments (propofol, capécitabine) qui présentaient des balances bénéfices/risques défavorables, un produit pour lequel il faudra redoubler de vigilance pour sa toxicité (carfentanyl), 10 retraits de lots ont été demandés pour non-conformité, 07 médicaments ont nécessité des recommandations d'utilisation pour limiter les effets indésirables et 10 produits pour lesquels des ouvertures d'enquêtes ont été réalisées afin d'évaluer leurs utilisations.

En matière de materiovigilance, 14 Dispositifs Médicaux (DM) ont nécessité une ouverture d'enquête afin de statuer sur leurs utilisations, 07 DM dont le retrait de lot a été demandé en raison de la gravité du problème posé ou pour non-conformité, et 05 DM pour lesquels des recommandations d'utilisation ont été demandées.

La déclaration est une activité parmi d'autres au cours de l'exercice de notre profession qui engage, en premier, notre responsabilité morale et professionnelle pour le seul intérêt et bénéfice de nos patients.

Sites à consulter :

pals@who.int - <http://www.who.int/medicines>
<http://www.who-umc.org> - <http://www.cnpm.org.dz>





الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA POPULATION ET DE LA RÉFORME HOSPITALIÈRE
Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance

Responsable du bulletin : Pr. Nadjat MEDEDJEL LOUMI

Rédactrice principale : Dr. Kenza AIT HAMMOU

Ont collaboré à ce numéro :

Dr. Chadha AHMED AIT MESSAOUD

Dr. Kahina AMRIOU

Dr. Mohamed Lamine ASSAD

Dr. Nesrine ASSES HELALI

Dr. Nesrine BERRAH

Dr. Leila BOUBERTAKH

Dr. Saida FOUGHALIA FRIDI

Dr Rabah MORSLI

M^{me} Hassina TIGMOUNINE

Résidents ayant collaboré

Dr Nazih AHMANE

Dr Amina BOUDEGZDAME

Dr Imen BOULAHIA

Dr Madjda BOULEKROUCHE

Dr Amina BOUSBIA SALAH

Dr Asma CHERADI

Dr Abdenour CHETTOUH

Dr Oumayma HADJ-YOUCEF

Dr Sarah HASSAÏNIA

Dr Kenza HIDOUCHE

Dr Farouk IDRIS

Dr Fatima Zohra KEMACHE

Dr Hadjer LAOUNI

Dr Ferial YALA

© Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance.
Dely Ibrahim, Alger, 2017.

CNPM : Sis Nouvel Institut Pasteur, Dely Ibrahim, Alger.
Tél/Fax : (+213) 23 367 502 / 23 367 527 / 23 367 529.

Sites à consulter :

pals@who.int

<http://www.who.int/medecines>

<http://www.who-umc.org>

<http://www.cnpm.org.dz>

TABLES DES MATIERES

Pharmacovigilance	3
Acide valproïque solution buvable.....	5
Albumine humaine 20 %. Laboratoire : Baxalta.....	6
Albumine humaine 20 % F/50 ml, F/100ml. Laboratoire: Biotest.....	6
Amlodipine bésylate/valsartan cp 10 mg/160 mg.....	7
Amoxicilline inj 1 g.....	7
Anesthésiques généraux et sédatifs.....	8
Arginine aspartate / Acide ascorbique.....	8
Bêta 2 mimétiques.....	9
Bosantan cp 125 mg.....	10
Capécitabine cp 500 g.....	11
Carboplatine inj 150 mg et 450 mg.....	12
Carfentanyl.....	12
Céfotaxime inj 1g.....	13
Ciclosporine solution buvable 100mg/ml.....	14
Ciprofloxacine inj 200 mg, 400 mg.....	15
Cladribine.....	16
Déférasirox Cp.....	16
Dipyridamole solution IV à 10 mg/2ml.....	17
Docetaxel inj 80 mg/ml.....	17
Ephedrine inj 0,3%.....	18
Facteurs VIII injectable.....	19
Fluconazole gélule 50 mg.....	20
Ganciclovir solution injectable 500 mg.....	21
Methotrexate.....	21
Paracétamol suppositoire 100 mg et 200 mg.....	22
Pemetrexed injection 500 mg.....	22
Perindopril arginine/ Amlodipine.....	23
Picloxidine chlorhydrate collyre à 0,05 %.....	24
Produits de contraste à base de gadolinium.....	24
Propofol inj 10 mg/ml.....	27
Oligo-élément solution pour perfusion IV.....	28
Rifampicine cp 150 mg, Isonaizide cp 75 mg, Pyrazinamide cp 400 mg.....	28
Rispéridone cp 2 mg, 4 mg, Risperidone solution buvable 1mg/ml.....	29
Sulpiride gélule 50 mg.....	30
Telmisartan /Amlodipine.....	30

Matéριοvigilance	32
Aiguille spinale.....	34
Amitriptyline solution buvable à 40 %. Laboratoire: LAD Pharma.....	34
Amitriptyline solution buvable à 40 % Laboratoire : KPM.....	34
Cathéter bi lumière P/ Dialyse CH 12 L, 150 MM.....	35
Cathéter court G 20.....	35
Cathéter court G 16.....	36
Cathéter court à ailettes à site d'injection G 24. Laboratoire: Nepro	36
Cathéter court à ailettes à site d'injection G 18, G 20. Laboratoire: Sofarm.....	37
Cathéter urinaire.....	38
Ciprofloxacine inj 400 mg.....	38
Crisantaspase 10 000 UI poudre pour solution injectable.....	39
Docetaxel inj 20 mg /80 mg.....	40
Doxorubicine 50 mg.....	41
Drain thoracique. Laboratoire: Vygon.....	42
Drain thoracique. Laboratoire: Polymedicure.....	43
Draps jetables. Laboratoire: Giap.....	43
Fer Dextran.....	44
Gants.Laboratoire: IMGSA.....	44
Gants à usage unique. Laboratoire: Sarl A.H.P.C.....	45
Gemcitabine.....	46
Glucomètre Novocheck plus.....	46
Kit de literie (03 pièces).....	46
Metronidazole suspension buvable.....	47
Oxaliplatine.....	47
Pansement adhésif perforé 5 M 18 CM.....	48
Pastilles électrodes pour ECG.....	49
Perfuseurs.....	49
Poche à urine (dosage 2000 ml).....	50
Prolongateur stérile pour perfusion intraveineuse longueur 100 cm.....	50
Prolongateur veineux.....	51
Ranitidine 50 mg/2ml inj et Furozémide 20 mg/2ml inj.....	51
Salbutamol sulfate.....	51
Solution DPCA 42,5 GR.....	52
Sonde d'intubation. Laboratoire : Medsolution.....	52
Sonde d'intubation. Laboratoire :China Meheco.....	53
Sonde de stimulation cardiaque (pace maker).....	53
Tubulures sans PVC pour le Paclitaxel 100 mg et 300 mg.....	54
Voriconazole perfusion IV 200 mg.....	54

Pharmacovigilance

Domaine de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance désigne les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou tout autre problème lié à la sécurité des médicaments et de leur usage. Elle englobe notamment la gestion des risques liés aux médicaments et la prévention des erreurs médicamenteuses, la diffusion d'informations sur les médicaments, l'action en faveur d'un usage rationnel des médicaments et la préparation aux situations de risques.

L'effet indésirable qui fait l'objet de la pharmacovigilance, est toute réaction à un médicament administré au malade, qui est nocive et non intentionnelle, survenant à des doses normalement utilisées chez l'homme dans le but de traiter une maladie, de la prévenir (par exemple certains médicaments à usage prophylactique, les vaccins « vaccinovigilance ») ou toute substance que l'on utilise pour modifier une fonction physiologique. Dans une déclaration récente (Berlin 2005), l'effet indésirable a subi une extension et il peut être assimilé à une réaction aux dispositifs médicaux, aux médicaments traditionnels améliorés, aux produits naturels utilisés en thérapeutique. Plus récemment encore, d'autres problèmes comme les erreurs médicamenteuses, l'usage de médicaments en dehors de leurs indications, les interactions qui ont tous un impact sur la sécurité du patient sont désignés comme relevant du champ de la pharmacovigilance. Le bon usage des médicaments figure dans les obligations de la pharmacovigilance qui doit veiller à « Prescrire au bon malade (faire un diagnostic avant toute chose), le bon médicament (c'est-à-dire celui qui a les meilleures, efficacité, innocuité, convenance), à la bonne dose (adapter la posologie au cas à traiter), pendant une durée déterminée et à un coût abordable à l'échelle individuelle et collective »¹, le développement du bon usage des médicaments est une prérogative de la pharmacovigilance. L'effet indésirable qui est provoqué par une intoxication accidentelle ou volontaire, une toxicomanie, n'est pas du domaine de la pharmacovigilance.

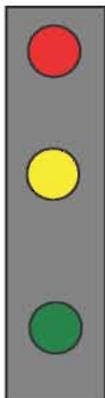
Mission du centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance

Le Centre nationale de pharmacovigilance et de matériovigilance (CNPM) est doté de moyens pour accueillir les déclarations volontaires des praticiens du terrain qui rencontrent des effets indésirables des médicaments administrés aux malades. La déclaration d'effet indésirable peut être faite sur une fiche de déclaration (fiche jaune)² ou directement sur le site web du Centre (www.cnpm.org.dz). Le CNPM organise des pré enquêtes et des enquêtes auprès des utilisateurs pour savoir si le médicament est réellement en cause dans l'effet indésirable notifié et s'il doit proposer des mesures correctrices au Ministre de la santé après la prise d'autres avis, notamment auprès des principaux utilisateurs du médicament en cause et de ses fabricants.

¹ WHO: Rational use of medicines. The World Medicines Situation. Geneva 2004, 75 – 89.

² Fiche jaune à demander en téléphonant au CNPM : Tel/ fax : (023) .36.75.29 (023) 36.75.02

Niveau de vigilance à observer (selon la sévérité des réactions indésirables³)



Sévère : Issue fatale ou mettant la vie en danger. Espérance de vie diminuée. Lésion sérieuse, même transitoire, d'organes vitaux. Réaction persistant plus d'un mois. Hospitalisation et traitement nécessaires.

Modérée : Symptomatologie claire, organes vitaux peu atteints. Pas de perte de conscience, pas d'insuffisance circulatoire grave. Présence d'altérations biochimiques ou morphologiques caractéristiques. Traitement spécifique ou hospitalisation nécessaires. Durée de l'hospitalisation a été prolongée d'au moins un jour.

Mineur : Ne nécessite pas l'arrêt de l'administration du médicament incriminé. Ne nécessite pas de traitement spécifique. N'a pas d'influence particulière sur l'évolution de la maladie primaire.

³ J. Venulet : Classification des réactions indésirables. Thérapeutique Médicale. J. Fabre (éd) : 15, 1978.

**Dénomination
Commune
Internationale** **Acide valproïque
solution buvable.**

**Noms de
marque**

Valproate Afro®
Valproate de Sodium
BGL®
Convép®
Physiopharm Sarl®
Isolep®
Mevakine®
Valkine®
Depakine®
Pakedal®
Ipakine®

Fabricants

Afropharm Spa.
Bio-Galenic.
Iladj Pharmaceutique
Physiolone.
Isopharm.
Laboratoire Algerien du
Medicament (LAM).
Saidal Groupe.
Sanofi Aventis Spa.
Sarl Pharmidal.
Inpha Medis SPA.

Date d'effet

Description du problème

20/06/2017

11 cas d'intoxication relevés entre le 1^{er} janvier et le 20 juin 2017 chez des enfants, dont deux décès : un nouveau-né et un nourrisson.

Information parvenue par le Centre National de Toxicologie (CNT) au CNPM en date du 20/06/2017. Réf N°: 445/DG/CNT/2017.

Décision, Suggestions

Le CNPM a diligenté une enquête et il en ressort les données suivantes :

- Le conditionnement (seringue doseuse) de certains laboratoires fabricants est en ml et mg, source d'erreur.
- La prescription est réalisée en mg.
- La seringue doseuse a été utilisée par certains parents comme compte goutte, malgré les informations données par les médecins.

Conclusion :

Le CNPM recommande aux laboratoires fabricants du produit dont la seringue doseuse contient les deux inscriptions (mg et ml) qu'elle ne doit comporter que des graduations en milligrammes et de le préciser sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et que la seringue doseuse ne doit pas être utilisée comme compte goutte car un surdosage, engagerait le pronostic vital.

**Niveau recommandé de
vigilance**



Dénomination Commune Internationale	Albumine humaine 20 %
--	------------------------------

Noms de marque	Human albumin baxalta®
-----------------------	------------------------

Fabricant	Baxalta
------------------	---------

Date d'effet	Description du problème
---------------------	--------------------------------

	Un lot contrefait d'albumine humaine 20 % des laboratoires Baxalta en circulation en Egypte. Albumine humaine 20 %, N° de lot PAA1Q032-AA, date d'expiration : 02/2018.
--	---

26/04/2017	Le ministère de la santé égyptien a reçu 11 cas de pharmacovigilance : hypersensibilités et chocs anaphylactiques chez des patients ayant reçu de l'albumine humaine 20% des laboratoires BAXALTA, entre le 07 février et le 30 mars 2017.
------------	--

	Parmi les 11 patients, 09 ont reçu le lot PAA1Q032-AA et ont présenté des incidents graves. Ce lot fut distribué uniquement en Egypte.
--	---

	Information parvenue par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière en date du 25 Avril 2017, Réf: 21 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17. Courrier émanant des laboratoires BAXALTA, NA/024/PV/Albumine Egypte/ALG du 11/04/2017.
--	---

Décision, Suggestions	
------------------------------	--

	Information mise sur le site web du CNPM pour diffusion (www.cnpm.org.dz).
--	---

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale	Albumine humaine 20 % F/50 ml, F/100ml
--	---

Noms de marque	Albumine humaine 20% biotest®
-----------------------	-------------------------------

Fabricant	Biotest
------------------	---------

Date d'effet	Description du problème
---------------------	--------------------------------

22/05/2017	Rappel de lots volontaire et préventif par le laboratoire fabricant après identification d'une contamination des lots incriminés par le liquide de refroidissement contenant de l'éthylène glycol dans la préparation chimique de l'albumine humaine.
------------	---

	Information parvenue par la PCH au CNPM en date du 22/05/2017. Réf N°:1412 DTR/DG/2017.
--	---

Décision, Suggestions	
------------------------------	--

	Les lots concernés par le rappel sont les suivants :
--	--

F/50 ml : B234226, B234236, B 234396, B234656, B234676, B234686, B234886, B235026, B235036

F/100 ml : B236106, B236206, B236446, B236456, B236506, B236516.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale **Amlodipine bésylate/valsartan cp 10 mg/160 mg**

Noms de marque Exsart®

Fabricant Pharmalliance

Date d'effet

02/05/2017

Description du problème

Erreur dans le dosage, figurant sur l'emballage du produit.

Décision, Suggestions

Information parvenue par la Direction de la Pharmacie en date du 03/05/2017. Réf N° : 24 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale **Amoxicilline inj 1 g**

Noms de marque Biopamox®

Fabricant Biocare

Date d'effet

01/06/2017

Description du problème

Refus d'utilisation du produit par les praticiens à cause de la voie intramusculaire (IM) unique d'administration indiquée sur le conditionnement primaire et la notice, contrairement au produit d'une autre marque qui présente les deux voies d'administration (IM et IV).

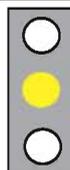
Information parvenue par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) au Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance (CNPM) en date du 29/05/2017. Réf N° :1501/DTR/DG/2017.

Décision, Suggestions

Le laboratoire fabricant a été informé du problème concernant son produit et il mentionne que la restriction d'utilisation de ce dernier par voie intramusculaire est due au solvant accompagnant la poudre entre autre "Eau PPI" et "Alcool benzylique", sachant que cette molécule peut

être administrée par voie intraveineuse et intramusculaire si on utilise comme solvant l'eau pour préparation injectable (EPPi) uniquement, ou le sérum physiologique ou une solution glucosée (cas du clamoxyl).

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale **Anesthésiques généraux et sédatifs**

Noms de marque

Fabricant Hikma Pharma Algérie

Date d'effet

Description du problème

19/02/2017

Communication sécuritaire émise par la Food and Drug Administration (FDA) concernant les effets néfastes lors de l'utilisation répétée ou prolongée d'anesthésiques généraux et de sédatifs pendant les interventions chirurgicales chez les enfants de moins de 3 ans ou chez les femmes enceintes au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Information parvenue par les laboratoires Hikma Pharma Algérie au CNPM en date du 19 février 2017.

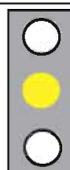
Décision, Suggestions

Le CNPM a effectué une recherche bibliographique et il en ressort qu'il est nécessaire que les professionnels de santé évaluent la balance bénéfices/risques chez les enfants de moins de trois ans et les femmes enceintes si la durée de l'exposition au médicament est longue (au-delà de 3 heures). Des précautions d'utilisation doivent être rajoutés dans les résumés des caractéristiques des anesthésiques généraux et sédatifs (desflurane, isoflurane, sevoflurane, halothane, propofol, ketamine, etomidate, pentobarbital, lorazépam injectable, méthohexital injectable et sirop, midazolam).

Le laboratoire Hikma Pharma Algérie, nous a informé que des mesures ont été prises à savoir, la mise à jour du conditionnement des produits et la surveillance de leur utilisation chez les enfants et les femmes enceintes.

Le CNPM recommande aux autres laboratoires de se soumettre à ces mêmes mesures de sécurité concernant les anesthésiques généraux et sédatifs commercialisés en Algérie.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale **Arginine aspartate / Acide ascorbique**

Noms de marque

ARGINOR+ C[®]
ampoule buvable à
1,5 g + 0,5 g/5ml
Arginor[®] ampoule
buvable à
1,5 g/5ml

Fabricant	Lad pharma
Date d'effet	Description du problème
23/10/2017	Rappel de lot pour non-conformité
Décision, Suggestions	
Demande de retrait des lots (ARGINOR+C [®] : 59-60, arginor [®] : 48-93): information parvenue de la direction de la pharmacie au CNPM en date du 23/10/2017, N° 40 SPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.	

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale **B2 mimétiques**

Noms de marque

Fabricant

Date d'effet	Description du problème
24/01/2017	Demande formulée par la Direction de la Pharmacie au CNPM pour une évaluation de la balance bénéfices/risques sur l'utilisation des B2 mimétiques d'action courte dans des indications obstétricales.

Décision, Suggestions

Une revue de la littérature a été effectuée et il en ressort les éléments suivants :

Les β_2 mimétiques de courte durée d'action par voie orale ou rectale sont indiqués dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré. Par contre, les β_2 mimétiques d'action courte par voie parentérale sont indiqués dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré et dans les anomalies de la contraction utérine durant le travail.

La FDA (Food and Drug Administration) met en garde contre les effets indésirables cardiovasculaires qui peuvent être fatals pour la mère et le fœtus.

Selon les différentes Agences Etats Unienne et Européenne, la voie orale est contre indiquée dans la prévention ou le traitement du travail prématuré chez la femme enceinte pour le risque cardiovasculaire chez la mère et le nouveau-né.

Les données montrent que la forme injectable est efficace dans la

suppression des contractions utérines sur le court terme (jusqu'à 48h). Ce délai permet aux médecins de prendre les mesures nécessaires pour un accouchement optimal (traitement anténatal).

Conclusion :

Les formes orale et rectale des $\beta 2$ mimétiques d'action courte ne doivent plus être utilisées pour le traitement des menaces d'accouchement prématuré et des anomalies de contractions utérines durant le travail au regard de leur efficacité thérapeutique limitée dans ces indications et des risques cardio-vasculaires graves associés à la prise de ces médicaments.

L'utilisation des $\beta 2$ mimétiques d'action courte par voie injectable ne doit pas dépasser 48 heures dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré non compliquées entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée.

La recommandation des $\beta 2$ mimétiques d'action courte reste de mise dans les indications pulmonaires.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale

**Bosantan
cp 125 mg**

Noms de marque

pms-bosantan®

Fabricant

Pharma science

Date d'effet

21/09/2017

Description du problème

Des déclarations d'effets indésirables sont parvenues au CNPM qui sont:

- Un cas de faiblesse musculaire.
- Un cas d'asthénie profonde avec aggravation de l'état clinique.
- Un cas d'épigastralgie, douleurs thoraciques.
- Un cas d'asthénie profonde.

Décision, Suggestions

L'enquête de pharmacovigilance a révélé que certains services utilisent le produit sans problème, d'autres services l'utilisent et signalent quelques cas d'effets indésirables chez certains patients. Néanmoins, selon les données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ce médicament (pms-bosantan®) peut ne pas être toléré chez certains patients.

Niveau recommandé de vigilance



**Dénomination
Commune
Internationale** **Capécitabine
cp 500 mg**

**Noms de
marque** Capegard®

Fabricant Cipla Inde

Date d'effet

Description du problème

29/05/2016

- Vomissements : grade II, III.
 - Diarrhées grade III.
 - Douleurs abdominales grade II, III
 - Perturbation du bilan biologique : Bilirubine totale et directe élevées.
 - Syndromes MAIN-PIED grade III.
-

Décision, Suggestions

Additivement à notre réponse mentionnée dans le vol 7, année 2017, page 13 et dont il avait été décidé de **poursuivre la pharmacovigilance intensive** jusqu'à **fin Avril 2017**, afin de prendre une décision finale. Cette pharmacovigilance intensive a concerné tous les malades mis sous capegard® en monothérapie.

Résultats de la pharmacovigilance intensive : 07 services ont transmis les fiches de suivi. Le total des fiches de déclarations a été de **112** :

1. Utilisation du capegard® au cours d'un protocole, les médecins ayant pris en considération les effets survenus au cours de protocole (en association avec d'autres anti cancéreux): 12 fiches de déclarations : 13 effets indésirables dont 03 décès.

2. Utilisation du capegard® au cours d'une monothérapie et au cours d'un protocole : 84 fiches de déclarations (un patient peut présenter plusieurs effets indésirables et pour un même patient, il peut y avoir plusieurs fiches de déclaration en fonction du nombre de cures)

- En monothérapie : 19 effets indésirables et 17 sans effets indésirables.
- En protocole : 84 effets indésirables et 35 sans effets indésirables.
- Capegard® au cours d'une monothérapie : 26 effets indésirables et 04 sans effets indésirables.

Les effets indésirables étaient variés allant du plus simple (nausées) au mortel.

A l'issue de la réunion du **24/05/2017**, il a été constaté :

- Plus d'effets indésirables graves non gérables qui seraient liés à la toxicité du produit, selon les oncologues, il a été constaté qu'il y avait plus de décès avec le **Capegard®** par rapport au princeps.
 - Des effets indésirables par interaction lors de l'association avec d'autres médicaments.
 - Le problème du mauvais goût.
-

Conclusion du comité ad hoc :

Le retrait du **Capegard®** serait souhaitable sous réserve d'avoir un produit de meilleure tolérance.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination
Commune
Internationale **Carboplatine
inj 150 mg et 450 mg**

Noms de
marque Carboplatine Mylan®

Fabricant Mylan

Date d'effet

Description du problème

27/07/2017

03 cas de thrombopénie grade IV .
01 cas de thrombopénie ayant évolué vers le décès.

Décision, Suggestions

Le CNPM a réalisé une enquête qui n'a pas révélé d'autres cas avec les mêmes numéros de lots ou des lots différents.

Cependant, la revue de la littérature mentionne que la thrombopénie est un effet indésirable très fréquent qui est dose dépendant et, est facteur limitant de la posologie. La numération sanguine doit être contrôlée régulièrement au cours du traitement ou en cas de toxicité hématologique, jusqu'au retour à la normale de la numération sanguine.

Néanmoins, étant donné l'association de la carboplatine avec d'autres médicaments (gemcitabine, cisplatine), nous ne pouvons exclure le risque d'interaction médicamenteuse.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination
Commune
Internationale **Carfentanyl**

Noms de
marque Non enregistré

Fabricant

Date d'effet

Description du problème

06/06/2017

Demande de la Direction de la Pharmacie au CNPM du rapport bénéfiques/ risques en date du 06/06/2017, Réf N° 17 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17, en vue de la demande d'inscription du carfentanil au Tableau de la Convention de 1961.

Décision, Suggestions

La littérature mentionne les éléments suivants :

Le Carfentanil, un opioïde de synthèse 100 fois plus puissant que le fentanyl, 10 000 fois plus puissant que la morphine et 5000 fois plus puissant que l'héroïne, ce qui en fait un des plus puissants opioïdes disponibles. Il est commercialisé en tant qu'agent anesthésique général pour la sédation de grands animaux comme les éléphants et autres grands mammifères.

Il existe un potentiel d'abus chez les humains et il serait déjà responsable d'un nombre significatif de décès.

Les effets indésirables du Carfentanil sont semblables à ceux du fentanyl, y compris les démangeaisons, les nausées, la somnolence, la désorientation, la sédation, la mydriase et la détresse respiratoire, ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital de la personne. Le début des symptômes se produit généralement en quelques minutes après le début de l'exposition.

En 2016, le Carfentanil et d'autres dérivés très puissants du fentanyl ont été mélangés à l'héroïne et ont été responsables de centaines d'overdoses et plusieurs décès aux Etats-Unis. L'Agence Américaine précise que la drogue peut être létale dès 2 mg (un volume de quelques grains de sels), en fonction de la voie d'administration et d'autres facteurs.

Le Carfentanil et autres dérivés du fentanyl peuvent prendre différentes formes, poudre, papier buvard, comprimés et spray, il peut être absorbé par la peau ou par inhalation accidentelle de poudre.

Conclusion :

Le Carfentanil, substance apparentée au fentanyl non approuvée pour être utilisée chez l'homme. Son extrême toxicité pour les humains, nous amène à redoubler de vigilance quant à sa prescription et vu le détournement de son indication (utilisation illicite) ainsi que sa disponibilité dans plusieurs formes galéniques. Ce produit présente, un risque pour la santé publique.

Niveau recommandé de vigilance



**Dénomination
Commune
Internationale**

Céfotaxime inj 1g

**Noms de
marque**

klafotaxim®

Fabricant

Sun Pharma

Date d'effet

08/11/2017

Description du problème

02 cas de réactions allergiques chez les nouveaux nés (rash cutané, troubles hémodynamiques) et problème d'inefficacité avec obligation d'augmenter les doses.

Décision, Suggestions

Le CNPM a diligenté une enquête. Il en ressort les données suivantes: absence de reproductibilité des réclamations. Le produit est utilisé sans problème avec les différents numéros de lots (HHR 0148, HHR0143, HHR0149 et HHR0137, HHR01148, HHR0114 et HHR0098, HHR01444, HHR 00 58, HHR 00 66, HHR 00 68, HHR 00 94, HHR 01 48, HHR 01 46).

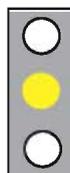
La fréquence ne dépasse pas les données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui mentionne ce type d'effet indésirable avec une incidence variant de 1 à 10 %.

Néanmoins, une imputabilité des deux effets indésirables transmises par le service de néonatalogie a été effectuée. Cette dernière est revenue douteuse (C1, S2) pour le céfotaxime.

Concernant les deux autres médicaments administrés aux nouveaux nés (gentamycine et citrate de caféine), l'imputabilité n'a pu se faire par manque d'informations.

Une enquête sera réouverte si d'autres réclamations nous parviennent.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale	Ciclosporine solution buvable 100mg/ml
Noms de marque	Cicloid®
Fabricant	Inpha Medis

Date d'effet	Description du problème
10/04/2017	06 patients greffés ayant reçu le produit ont présenté une dégradation de la fonction rénale et un déséquilibre de la tension artérielle, sans signes de toxicité.
01/06/2017	05 cas notifiés : augmentation de la créatinine.
15/10/2017	04 cas notifiés dont un décès, bilirubine élevée accompagnée d'une insuffisance rénale.

Décision, Suggestions

Le CNPM a diligenté une enquête au niveau des différents services utilisateurs. Il en ressort une absence de reproductibilité des réclamations. Le produit est utilisé et aucun problème n'a été signalé à ce jour avec les différents numéros de lots (6257, 6265, 7137, 7157).

Les résultats du contrôle par le Laboratoire National de contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) pour le lot (7137) révèle que le médicament répond aux spécifications du dossier d'enregistrement sur le

plan qualité.

Une recherche bibliographique a été effectuée et mentionne que l'hypertension artérielle et l'atteinte rénale sont des effets indésirables très fréquents suite à l'utilisation de la ciclosporine et des mesures sont nécessaires pour les éviter. Les anomalies de la fonction hépatique avec hyperbilirubinémie et l'élévation modérée des transaminases et des phosphatases alcalines sont observées dans environ la moitié des cas. La fonction hépatique revient à la normale dès la diminution des doses.

Le nombre d'effets indésirables survenus ne dépassant pas la fréquence citée sur le résumé des caractéristiques du médicament, il pourra être utilisé chez nos patients.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale	Ciprofloxacine inj 200 mg, 400 mg
--	--

Noms de marque	Ciprofloxacine Razes®
-----------------------	-----------------------

Fabricant	Frater Razes
------------------	--------------

Date d'effet	
---------------------	--

Description du problème	
--------------------------------	--

12/11/2017	
------------	--

Effets indésirables: vomissements, éruption urticaire.	
--	--

Décision, Suggestions

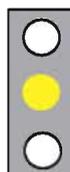
L'enquête de pharmacovigilance a révélé qu'un seul service a mentionné des effets indésirables, 02 cas ont été notifiés à savoir: urticaire et angioedème.

Les autres services l'utilisent sans aucun problème mais avec des numéros de lots différents :
200 mg : 0092,0030, 0031, 0035, 0036.
400 mg : 0009, 0004, 0012.

Ces effets indésirables sont mentionnés sur le RCP notamment les réactions allergiques et les troubles gastro-intestinaux qui sont très fréquents.

Le CNPM n'a pas reçu d'autres réclamations.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale	Cladribine	
Noms de marque	Leustatine®	
Fabricant	Janssen Cilag	
	Date d'effet	Description du problème
	14/12/2017	Rappel des lots (HBZS700, HBZS701) volontaire par le laboratoire fabricant car résultats hors spécifications lors des études de stabilité à 3 mois.
	Décision, Suggestions	
	Information parvenue au CNPM par le MSPRH en date du 14/12/2017, réf: N° 046 MSPRH/DGPES/DPP/17.	
	Niveau recommandé de vigilance	

Dénomination Commune Internationale	Déférasirox Cp	
Noms de marque	Déférox®	
Fabricant	Hikma	
	Date d'effet	Description du problème
	09/07/2017	Problème d'inefficacité du médicament: la ferritinémie reste élevée (04 cas).
	31/07/2017	Augmentation des transaminases à 10 fois la normale avec ictère, et bilirubine élevée (01 cas).
	Décision, Suggestions	
	05 cas notifiés.	
	L'enquête réalisée au niveau des services utilisateurs a révélé qu'un seul service signale un problème d'inefficacité.	
	09 services l'utilisent et ne signalent aucun problème avec le même numéro de lot ou des lots différents.	
	02 services ne l'utilisent pas.	
	Un courrier a été adressé au laboratoire fabricant. Le laboratoire nous a fournis le RCP et une étude de bioéquivalence.	
	Le suivi réalisé au niveau des services a révélé une amélioration de l'état de surcharge des patients suite au respect des recommandations d'utilisation du Déférox® tels que mis sur le RCP :	
	1. Le Deferox® doit être pris une fois par jour, à jeun, dissous dans un	

verre d'eau, de jus de fruit (pomme, ou orange) au moins 30 minutes avant de prendre un repas, de préférence à la même heure tous les jours.

2. Le traitement doit être initié:
 - Après une transfusion d'environ 20 unités de concentrés érythrocytaires (soit 100 ml/kg).
 - Lorsque le suivi clinique met en évidence la présence d'une surcharge en fer (par exemple ferritinémie > 1000 µg/l).
3. Les doses doivent être calculées en mg/kg et arrondies au dosage du comprimé le plus proche. La dose initiale recommandée est de **20 mg/kg/j**.
4. Le contrôle de la ferritinémie se fait tous les mois. L'ajustement de la dose de déférasirox se fait tous les 3 mois à 6 mois en fonction des variations de la ferritinémie.

L'interruption du traitement doit être envisagée si la ferritinémie chute de façon persistante en dessous de **500 µg/l**.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale **Dipyridamole solution IV à 10 mg/2 ml**

Noms de marque Persantine®

Fabricant Boehringer ingelheim

Date d'effet

Description du problème

04/10/2017

Rappel volontaire du lot **628164**.

Décision, Suggestions

Retrait de lot **628164** et son remplacement: information parvenu de la direction de la pharmacie au CNPM en date du 28/09/2017, MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.

Niveau recommandé de vigilance

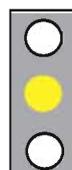


Dénomination Commune Internationale **Docetaxel inj 80 mg/ml**

Noms de marque Taxotère®

Fabricant	sanofi aventis	
	Date d'effet	Description du problème
	14/08/2017	01 cas de diarrhée et candidose buccale associées à une leucopénie évoluant vers le décès.
	Décision, Suggestions	
	Le CNPM n'a pas reçu d'autres déclarations et les enquêtes auprès des services utilisateurs n'ont révélé aucun autre problème à ce jour. Le cas est isolé.	

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale	Ephedrine inj 0,3 %	
Noms de marque	Ephedrine Aguetant®	
Fabricant	Aguettant	
	Date d'effet	Description du problème
	11/01/2017	Inefficacité du médicament
	Décision, Suggestions	
	04 cas notifiés	
	L'enquête réalisée a révélé que :	
	<ul style="list-style-type: none"> - 02 services utilisent le produit avec le même numéro de lot (4401748) et signalent avoir un problème d'inefficacité avec mise en danger de la vie des patientes (utilisé en gynécologie-obstétrique) - 02 services utilisent le produit avec le même numéro de lot (4401748) et ne signalent aucun problème. - 04 services utilisent le produit avec des numéros de lot différents concernant le conditionnement de 30 mg/1ml (9901082, 9911094, 9901027) et ne signalent aucun problème. 	
	Une réunion du comité ad-hoc s'est tenue au niveau du CNPM le 27 Avril 2017 concernant l'éphédrine aguetant®. Les décisions suivantes ont été émises :	
	<ul style="list-style-type: none"> - Le lot qui posait un problème d'inefficacité était le conditionnement 3 mg/10 ml, lot « 4401748 », d'où la nécessité de son retrait avec la mise à disposition de lots conformes. - Poursuivre le suivi des autres numéros de lots (9901082, 9911094, 9901027) n'ayant pas posé problème jusqu'à ce jour conditionnés 	

sous forme 30mg/1ml.

- Retrait du lot **4401748** et son remplacement par un lot conforme par la Direction de la pharmacie en date du 06/11/2017. Réf N°: 044 MSPRH/DGPES/DPP/SDPP/17.

Niveau recommandé de vigilance



**Dénomination
Commune
Internationale**

**Facteurs VIII
injectable**

**Noms de
marque**

Feiba 500u/20ml®
Advate®
Immunate 500ui®
Recombinate 500ui®
Kogenate®
Haemoctin Sdh 500®
Hemorel-A®
Novo Eight®
Octanate®

Fabricants

Baxter A.G
Baxter Ag
Baxter Ag
Baxter S.A
Bayer Healthcare Llc
Biotest Pharma Gmbh
Chimie Pharmacie
Commerce Multiple Sarl
(Cpcm)
Novo Nordisk A/S
Octapharma

Date d'effet

Description du problème

15/02/2017

Interchangeabilité du facteur VIII recombinant injectable.

Informations parvenue de la PCH au CNPM en date du 15/02/2017. Réf N° : 427 DTR/DG/2017.

Décision, Suggestions

Une recherche bibliographique a été effectuée concernant l'interchangeabilité entre Kogenate® et Advate®. Les différentes données relevées sont les suivantes :

Des cas de réapparition d'inhibiteurs de facteur VIII (faible titre) ont été observés après remplacement d'un facteur VIII recombinant par d'autres, chez des patients préalablement traités, après plus de 100 jours d'exposition avec des antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII.

Il est recommandé de surveiller attentivement tous les patients suite à un changement de traitement afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur :

- Un suivi clinique et des tests biologiques appropriés afin de dépister le

développement d'inhibiteurs du facteur VIII.

- Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par la dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII.
- Chez des patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par le facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Selon le RCP de Kogenate® (rectificatif du 20 février 2014), la formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unité Bethesda (UB) par ml de plasma par le test Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition d'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Selon les données du dernier RCP, le risque de développer des anticorps neutralisants ou des inhibiteurs du facteur VIII recombinant lors du changement (et surtout avec le Kogenate®) est connu et confirmé.

Conclusion :

Le risque d'apparition d'inhibiteur du facteur VIII lié à un changement de concentré de facteur VIII reste mal précisé, mais il ne peut cependant être exclu. Néanmoins, le changement reste possible avec des recommandations d'utilisation.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale **Fluconazole gélule 50 mg**

Noms de marque Flukas®

Fabricant INPHA MEDIS

Date d'effet

26/09/2017

Description du problème

Non-conformité du lot 7362

Décision, Suggestions

Demande de retrait du lot 7362 par la direction de pharmacie en date du 26/09/2017, Ref: 035 MSPRH/DPP/SDPPP/17.

Niveau recommandé de vigilance



Dénomination Commune Internationale	Ganciclovir solution injectable 500 mg	
Noms de marque	Natclovir®	
Fabricant	Natco pharma	
	Date d'effet	Description du problème
	02/07/2017	Effets indésirables sévères à type de bicytopenie faite de thrombopénie et d'une leucopénie centrale avec au myélogramme une hypoplasie sévère de la lignée granuleuse en relation avec la prise du médicament.
		Décision, Suggestions
		Le CNPM a diligenté une enquête. Il en ressort que 03 services l'utilisent et ne signalent aucun problème avec le même numéro de lot. Les autres services ne l'utilisent pas ou utilisent une autre marque.
		Conclusion : Le produit peut causer des atteintes hématologiques, une surveillance des lignées sanguine est obligatoire tout le long du traitement.
	Niveau recommandé de vigilance	

Dénomination Commune Internationale	Methotrexate	
Noms de marque	Methotrexate EBEWE®	
Fabricant	EBEWE	
	Date d'effet	Description du problème
	02/05/2017	Non-conformité des lots GF0953, GF 0947 . Information parvenue par la Direction de la Pharmacie au CNPM en date du 02/05/2017. Réf N° : 03/MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.
		Décision, Suggestions
		Demande de retrait de l'ensemble des lots GF0953, GF0947 par la Direction de la Pharmacie en date du 02/05/2017. Réf N° : 22 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17, ainsi que leur remplacement par des lots conformes.
	Niveau recommandé de vigilance	

Dénomination Commune Internationale	Paracétamol suppositoire 100 mg et 200 mg	
Noms de marque	Dolymex®	
Fabricant	KPMA	
	Date d'effet	Description du problème
	09/03/2017	Information parvenue par la Direction de la Pharmacie au CNPM en date du 09/03/2017. Réf N° : 03/MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17. Non-conformité des lots suite au contrôle par le Laboratoire National du Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).
		Décision, Suggestions
		Demande de retrait de l'ensemble des lots (100 mg: N° de lot : 10601, 200 mg: N° de lot : 08601) par la Direction de la Pharmacie. Ces derniers n'ont pas été commercialisés par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH).
	Niveau recommandé de vigilance	

Dénomination Commune Internationale	Pemetrexed injection 500 mg	
Noms de marque	Alimta®	
Fabricant	Eli Lilly	
	Date d'effet	Description du problème
	03/01/2017	Effets indésirables à type de toxicité médullaire et digestive. 01 cas de diarrhée grade IV avec neutropénie et thrombopénie évoluant vers un décès 01 cas d'aplasie médullaire de grade IV, diarrhée et vomissements évoluant vers le décès. 01 cas d'aplasie fébrile grade IV, toxicité digestive grade IV.
		Décision, Suggestions
		L'enquête menée montre que le produit n'a pas posé problème au niveau des autres services. Néanmoins, les données de la littérature révèle que la toxicité digestive et médullaire sont des effets indésirables très fréquents du pemetrexed et des dérivés du platine, associés au pemetrexed chez ces trois patients. Ces effets peuvent être réduits en associant une prémédication et un

ajustement des doses en fonction des bilans biologiques des patients.

Niveau recommandé de
vigilance



Dénomination
Commune
Internationale

**Perindopril
arginine/
Amlodipine**

Noms de
marque

Non enregistré

Date d'effet

Description du problème

30/05/2017

Demande de la Direction de la Pharmacie d'une évaluation de la balance bénéfiques/risques de l'association Perindopril arginine/ Amlodipine.

Décision, Suggestions

L'association Perindopril arginine /Amlodipine est indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle et/ou de la maladie coronaire stable, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec Perindopril et Amlodipine pris simultanément à la même posologie.

Selon les données des Agences états-uniennes et européenne: l'association de ces deux médicaments peut être administrée chez les patients dont la sécurité et l'efficacité du Perindopril arginine et de l'Amlodipine pris séparément a été démontrée.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance). En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour l'association fixe Perindopril arginine/ Amlodipine.

Conclusion :

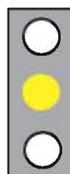
L'association fixe Perindopril arginine / Amlodipine n'apporte pas d'amélioration dans la prise en charge de l'hypertension artérielle par rapport à l'association libre de Perindopril arginine et Amlodipine y compris en termes d'observance.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant démontré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité : diurétiques, bêtabloquants, antagonistes des canaux calciques, IEC et antagonistes du système rénine-angiotensine.

L'Amlodipine présente un intérêt clinique démontré mais le Perindopril arginine est moins bien évalué en termes de morbi-mortalité que d'autres Inhibiteurs de l'enzyme de conversion tels que l'énalapril ou le ramipril.

La similitude entre les différents dosages de l'association fixe Perindopril arginine/ Amlodipine et entre deux spécialités commercialisées par certains laboratoires exposent parfois à des risques de confusion lors de la prescription et de la dispensation.

Niveau recommandé de
vigilance



**Dénomination
Commune
Internationale** **Picloxidine
chlorhydrate
collyre à 0,05 %**

**Noms de
marque** Vitabact®

Fabricant Excelvision

Date d'effet

30/05/2017

Description du problème

Non conformité des lots **5F84, 5F68**

Décision, Suggestions

Demande de retrait de l'ensemble des lots **5F84, 5F68** ainsi qu'à leur remplacement par la Direction de la Pharmacie en date du 30/05/2017. Réf N° : 24 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.

Niveau recommandé de
vigilance



**Dénominations
Communes
Internationales**

**Produits de
contraste à base
de gadolinium :
Gadodiamide
solution injectable
Gadopentate
dimeglumine
solution injectable**

**Noms de
marque** Omniscan®
Magnevist®

Fabricants GE HEALTHCARE AS
Bayer

Date d'effet

17/04/2017

Description du problème

Réévaluation de la balance bénéfices/ risques des produits de contraste à base de gadolinium suite aux nouvelles recommandations du PRAC et des mises à jour par d'autres autorités sanitaires (canada, australie, japon) ainsi que le comité consultatif de la FDA.
Demande de la Direction de la Pharmacie au CNPM en date du 17/04/2017 et du 09/01/2018. Réf N° : 20 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.

Décision, Suggestions

Suite au dernier rapport d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Médical Européenne (EMA), et suite à l'étude des documents fournis par les laboratoires « bayer » et « AlphaRep » concernant la mise à jour des produits de contraste à base de gadolinium. Un élargissement de la recherche bibliographique a été effectué.

Les principaux points à retenir sont les suivants :

- Selon les études étasunienne et européenne : l'évaluation de publications scientifiques sur des études réalisées sur des humains et des animaux montre que le gadolinium est retenu dans des organes tels que le cerveau, les os et la peau. Les publications montrent aussi qu'il y a plus de rétention de gadolinium dans le cerveau avec les produits de contraste à base de gadolinium (PCBG) linéaires qu'avec les PCBG macrocycliques. Cependant, cette évaluation n'a pas identifié les effets néfastes sur la santé liés à cette rétention au niveau du cerveau.
- Le comité d'évaluation (PRAC) a recommandé **la suspension des autorisations de mise sur le marché de quatre agents de contraste à base de gadolinium linéaire**, suite aux différentes observations identifiant de petites quantités de gadolinium dans le cerveau. Des images ont été observées à l'IRM plusieurs mois après la dernière injection d'un agent de contraste à base de gadolinium.

Les agents linéaires concernés faisant office de produit de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) sont :

- **L'acide gadobénique (Multihance[®]),**
- **Le gadodiamide (Omniscan[®]),**
- **L'acide gadopentétique (Magnevist[®])**
- **Le gadoversetamide (Optimark[®]).**

Par contre, les **agents macrocycliques ne sont pas concernés par la procédure** : le **gadobutrol (gadovist[®])**, l'**acide gadotérique (dotarem[®], artirem[®])** et le **gadoteridol (prohance[®])** sont plus stables et ont une propension beaucoup plus faible à libérer le gadolinium.

Le PRAC a recommandé que les agents macrocycliques pouvaient continuer à être utilisés dans leurs indications actuelles, mais à doses plus faibles pour un contraste suffisant et seulement lorsque les examens non injectés sont insuffisants.

Il est à noter également que, **deux substances linéaires par voie intraveineuse bénéficient d'une dérogation** :

- **L'acide gadoxétique (Primovist[®] Eovist[®])**, agent linéaire utilisé à faible dose pour les scintigraphies hépatiques, peut rester sur le marché car il répond à un besoin diagnostic important chez les patients, avec peu d'alternative.
 - **L'acide gadopentétique injecté directement dans les articulations** peut rester disponible car sa concentration en gadolinium est très
-

faible environ 200 fois inférieure à celle des produits intraveineux.

Ces deux agents doivent être utilisés à la dose la plus faible pour améliorer les diagnostics par contraste et seulement si les examens non injectés ne conviennent pas.

En février 2017, il a été publié une synthèse méthodique de données montrant une **accumulation de gadolinium** dans les **tissus cérébraux** ainsi que dans le **foie**, les **reins**, les **muscles**, la **peau**, les **os**. Ces données reposent sur **des images IRM réalisées plusieurs mois** après la dernière injection de gadolinium, à partir d'autopsies et chez des animaux.

En 2017, les conséquences à long terme d'une présence de gadolinium dans les structures cérébrales n'ont pas été connus. Cependant, des atteintes cutanées fibrosantes imputées au gadolinium ont été observées chez des patients insuffisants rénaux. La peau devient épaisse et rigide gênant la flexion des articulations.

Les produits de contraste à base de gadolinium sont constitués de divers sels dont la structure libère plus ou moins le gadolinium dans la circulation générale et que les structures macrocycliques sont plus stables que les structures linéaires.

Conclusion :

Selon les données de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) après examen et conclusions sur les agents de contraste à base de gadolinium, les recommandations ont été résumés comme suit :

Maintien de :

Acide gadotérique (dotarem[®], artirem[®]), Macrolytique (IV).

Acide gadotérique (dotarem[®], artirem[®]), Macrolytique (Intra - articulaire).

Gadobutrol (gadovist[®]), Macrolytique (IV).

Acide gadopentétique (Magnevist[®]), Linéaire (intra-articulaire).

Acide gadoxétique (Primovist[®]), Linéaire (IV).

Gadoteridol (prohance[®]), Macrolytique (IV).

Suspension de :

Acide gadopentétique (Magnevist[®]), Linéaire (IV).

Gadodiamide (Omniscan[®]), Linéaire (IV).

Gadoversetamide (Optimark[®]), Linéaire (IV).

Restreindre :

Acide gadobénique (Multihance[®]), Linéaire (IV): Restreindre l'utilisation aux scanners hépatiques.

Niveau recommandé de vigilance



**Dénomination
Commune
Internationale** **Propofol inj
10mg/ml**

**Noms de
marque** Provive®

Fabricant El Kendi

Date d'effet

Description du problème

10/04/2017

09 cas notifiés :

- Effets indésirables à type de réactions allergiques (urticaire, rougeur au niveau du visage et la partie antéro-supérieur du tronc, rash cutané),
- Agitation à l'induction : l'inefficacité du produit obligeant les praticiens à augmenter les doses
- Agitation : mauvaise qualité du réveil.

27/04/2017

Lors de l'induction d'une anesthésie générale, les malades ont nécessité des doses de plus en plus élevées jusqu'à provoquer des effets indésirables doses dépendants (hypotensions artérielles).

Décision, Suggestions

10 notifications au total (néanmoins, signalement de plusieurs cas).

L'enquête réalisée par le CNPM révèle qu'un seul service utilise le produit avec le numéro de lot **A 041580** et aucun problème n'a été signalé.

02 services utilisent le produit avec les numéros de lots **A060191, A060197** et aucun problème n'a été mentionné.

07 services utilisent le produit d'une autre marque.

Le laboratoire fabriquant a remis les PSURS, CIOMS ainsi que les résultats du contrôle du produit suite à la demande du CNPM et aucune particularité n'a été relevée.

Une réunion du comité Ad-hoc s'est tenue au niveau du CNPM concernant le Provive®. Les décisions suivantes ont été émises :

- Le propofol des laboratoires El Kendi (provive®) est inefficace aux doses recommandées, et les praticiens sont obligés de doubler voir tripler les doses avec une majoration des effets indésirables doses dépendants, dangereux pour le patient.
- Néanmoins, ce produit reste indispensable dans l'anesthésie réanimation.
À suivre.

**Niveau recommandé de
vigilance**



Dénomination Commune Internationale	Oligo-élément solution pour perfusion IV	
Noms de marque	Nutryelt®	
Fabricant	Aguettant	
	Date d'effet	Description du problème
	12/04/2017	Information parvenu de la Direction de la Pharmacie au CNPM en date du 12/04/2017. Réf N° : 19 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17,
		Décision, Suggestions
		Retrait de l'ensemble de ce lot 4401806 ainsi que son remplacement.
	Niveau recommandé de vigilance	

Dénomination Commune Internationale	Rifampicine cp 150 mg, Isonaizide cp 75 mg, Pyrazinamide cp 400 mg	
Noms de marque	Akurit- Z®	
Fabricant	Lupin	
	Date d'effet	Description du problème
		27 cas notifiés au total.
	01/06/2017	07 notifications: - Prurit (03 cas), - Rash cutanée (02 cas), - Vertiges (01 cas), - Céphalées (01 cas)
	13/07/2017 au 27/11/2017	20 notifications: - 03 cas de toxidermie médicamenteuse RHZE (lot: A506136): 01 cas RHZ (lot: A602022): 02 cas

- 01 cas de Dress syndrome: éruption cutanée généralisée, fièvre allant jusqu'à 40°C, vomissement, eosinophilie à 10,1%, ASAT, ALAT (10 fois la normale), CRP: 96, VS: 115/125, TP: 54%.

- 07 cas de toxicité hépatique:

RHZ (lot: A602022): 02 cas

RHZE (lot: A506136): 05 cas

- 04 cas d'hépatites médicamenteuses fulminantes et encéphalopathies hépatiques.

RHZE (lot: A506136): 01 cas

RHZ: 03 cas.

- 01 cas de polynévrite

RHZ (lot: A602022)

- 01 cas d'œdème de Quinck

RHZ (lot: A602022)

- 02 cas de prurit:

RHZE (lot : A607056) : 01 cas

RHZ (lot: A602022): 01 cas

- 01 cas de nausées avec myalgies de la ceinture scapulaire.

RHZE (lot : A607056).

Décision, Suggestions

L'enquête de pharmacovigilance a révélé une discordance des résultats.

En raison de la sous notification, une enquête intensive a été déclenchée du 01 décembre 2017 au 31 mai 2018.

En cours.

Niveau recommandé de vigilance

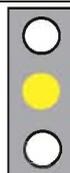


Dénomination Commune Internationale	Rispéridone cp 2 mg, 4 mg. Risperidone solution buvable 1mg/ml.
Noms de marque	Rispéridone BGL [®]
Fabricant	Biogalenic
Date d'effet	10/04/2017
Description du problème	Inefficacité du produit

Décision, Suggestions

Le CNPM a diligenté une enquête au niveau des différents services utilisateurs. Il en ressort une absence de reproductibilité. Le produit est utilisé et aucun problème n'a été signalé à ce jour avec les mêmes numéros de lots ou des lots différents (cp 2 mg (008), cp 4 mg (010, 012, 009, 021), solution buvable (008, 011).

Niveau recommandé de
vigilance



**Dénomination
Commune
Internationale** **Sulpiride
gélule 50 mg**

**Noms de
marque** Sulpidal®

Fabricant Sophal

Date d'effet

21/09/2017

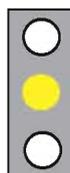
Description du problème

Non-conformité de lot **161202**

Décision, Suggestions

Demande de retrait du lot **161202** par la direction de la pharmacie en date du 21/09/2017 ref: 34 MSPRH/DPP/SDPP/17.

Niveau recommandé de
vigilance



**Dénomination
Commune
Internationale** **Telmisartan
/Amlodipine**

**Noms de
marque** Non enregistré

Fabricant

Date d'effet

23/05/2017

Description du problème

Demande de la Direction de la Pharmacie l'évaluation de la balance bénéfiques /risques de l'association Telmisartan /Amlodipine.

Décision, Suggestions

Le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte consiste à un :

Traitement additionnel : Telmisartan /Amlodipine indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par

l'amlodipine.

Traitement substitutif : les patients adultes qui prennent le telmisartan et l'amlodipine séparément peuvent les remplacer par l'association Telmisartan /Amlodipine.

Efficacité de l'association Telmisartan /Amlodipine :

L'efficacité et la tolérance de ces spécialités ont été évaluées dans le cadre de deux études comparatives randomisées, contrôlées en double aveugle chez des patients avec une hypertension artérielle non contrôlée par un traitement de 6 semaines d'amlodipine 5 mg ou 10 mg. Ces études ont été réalisées par le demandeur de l'AMM.

L'intérêt de cette association par rapport à d'autres associations anti hypertensives (médicaments des mêmes classes ou d'autres classes) n'est pas documenté.

Le profil de tolérance de l'association Telmisartan/ Amlodipine est le même que celui connu pour les deux principes actifs pris séparément. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 1%) ont été les sensations vertigineuses et les œdèmes périphériques.

Conclusion :

L'intérêt d'une association fixe Telmisartan/ Amlodipine dans la prise en charge des patients hypertendus par rapport à la prise séparée des (deux) médicaments n'est pas établi.

Les associations fixes Telmisartan/ Amlodipine n'ont pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

La multiplication de telles associations à différents dosages accroît la confusion dans un domaine déjà pléthorique.

En pratique, s'il est envisagé d'ajouter un sartan à l'amlodipine, mieux vaut en choisir un, d'efficacité démontrée en terme de complications cardiovasculaires, tel le losartan ou le valsartan.

**Niveau recommandé de
vigilance**



Matériorvigilance

Domaine de la matériorvigilance

Elle est définie comme étant la surveillance des incidents et les risques d'incidents résultants de l'utilisation des dispositifs médicaux (DM) après leur mise sur le marché.

Le DM est tout instrument, appareil, équipement ; matière, produit (à l'exception de ceux de nature humaine) ou tout article qui est utilisé seul ou en association, y compris les logiciels informatiques destinés à être utilisés chez l'homme à des fins médicales selon les instructions du fabricant. Les DM peuvent être utilisés à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap, de remplacement ou de modification d'anatomie ou de processus physiologique, à titre d'étude ou de maîtrise de la conception.

Présentation de la matériorvigilance

L'incident est l'objet d'étude de la matériorvigilance : c'est tout dommage causé au patient, à l'utilisateur ou à un tiers par un DM.

Le risque d'incident est tout événement n'ayant pas provoqué de dommage corporel, mais susceptible de l'entraîner dans d'autres circonstances. Les déclarations d'incidents aux DM doivent être faits sur une fiche bleue disponible au CNPM⁴

1. Objectifs stratégiques de la matériorvigilance :

- L'évaluation pour éviter que ne se produise ou se reproduisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des DM en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées ;
- La matériorvigilance n'a pas pour objectif d'identifier la cause d'un incident particulier survenu à une date donnée dans un établissement donné, mais de s'impliquer assez souvent avec les autres compétences médicales, biomédicales et fabricant en tant que partenaires de la sécurité des dispositifs médicaux, pour éviter que les incidents ne se reproduisent de nouveau (participation active à l'amélioration de la sécurité du patient avec le service biomédical).

2. L'évaluation en matériorvigilance a pour but d'essayer de répondre aux questions suivantes:

- ✓ le DM peut-il être en cause ?
- ✓ le risque d'incident ou l'incident est-il grave ?
- ✓ le risque d'incident ou l'incident est-il reproductible ?

3. Le domaine d'application : Elle s'applique à tous les dispositifs médicaux, notamment :

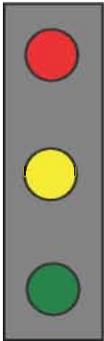
- ✓ les consommables à usage unique ou réutilisables
- ✓ les implants passifs ou actifs
- ✓ les équipements

⁴ Fiche bleue disponible sur site www.cnpm.org.dz ou à demander au (023) .36.75.29 (023) 36.75.02

Les DM en dehors de la responsabilité de la matériovigilance

- DM destinés au diagnostic in vitro ;
- Cosmétiques ;
- Sang humain, produits sanguins, plasma et cellules sanguines d'origine humaine à l'exception des substances dérivées du sang humain ;
- Organes, tissus, cellules d'origine animale ;
- Equipements de protection individuelle ;
- DM sur mesure conçu spécifiquement pour un patient déterminé et sous prescription d'un médecin spécialiste et non fabriqué en série (prothèses dentaires, orthopédiques, oculaires...).

Niveau de vigilance à observer (selon la gravité de l'incident)



Incident dangereux : Dispositifs Médicaux (DM) pouvant affecter de manière néfaste l'état de santé du patient, lésion sérieuse même transitoire, mettant la vie en danger.

Incident majeur : Pouvant affecter le bénéfice thérapeutique du Dispositif Médical (DM), sans mise en danger de l'état de santé du malade.

Incident mineur : Sans effet notable sur l'activité thérapeutique du Dispositif Médical (DM), sans mise en danger de l'état de santé du malade.

MATERIOVIGILANCE

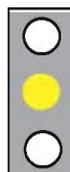
Type de produit/ Emploi	Aiguille spinale
Nom de marque/N° du modèle/Lot	G27 : WF2012261 ; G25 : WF2012261
Fabricant	Saoudi mais
Description du problème	L'aiguille est trop souple même avec les G 25 ce qui rend son introduction difficile.
Décision, Suggestion(s)	L'enquête au niveau des services utilisateurs révèle qu'il n'y a pas de reproductibilité des réclamations car la majorité des services ne disposent pas du produit.

Niveau recommandé de vigilance



Type de produit/ Emploi	Amitriptyline solution buvable à 40 %
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Anxiol [®]
Fabricant	LAD Pharma
Description du problème	Non-conformité des lots 24 et 80 selon le laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).
Décision, Suggestion(s)	Information parvenue au CNPM en date du 29/03/2017. Réf N° : 16 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.

Niveau recommandé de vigilance

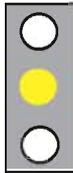


Type de produit/ Emploi	Amitriptyline solution buvable à 40 %
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Amitriptyline KPM [®]
Fabricant	KPM
Description du problème	Non-conformité du lot 5601 selon le LNCPP.
Décision, Suggestion(s)	Information parvenue au CNPM en date du 29/03/2017. Réf N° : 18 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17.

Niveau recommandé de vigilance



Type de produit/ Emploi	Cathéter bi lumière P/ Dialyse CH 12 L, 150 MM
Nom de marque/N° du modèle/Lot	16D08A8501
Fabricant	B/ Braun
Description du problème	<ul style="list-style-type: none"> - Problèmes de débit du cathéter en hémodialyse entraînant parfois la coagulation du circuit d'hémodialyse. - La longueur effective du cathéter est de 12 cm (120 mm) entre les deux extrémités proximale et distale.
Décision, Suggestion(s)	<p>L'enquête au niveau des services utilisateurs révèle une reproductibilité des réclamations avec le même numéro de lot ou un numéro de lot différent.</p> <p>Information du laboratoire fabricant: selon le laboratoire fabricant, les cathéters d'hémodialyse sous la dénomination Certofix® HF en version Bi lumière et tri lumière ont une longueur de 15 cm ou 20 cm. Toutes les autres spécifications, notamment les débits du cathéter proximal et distal figurant clairement sur la notice de chaque conditionnement primaire permettant à l'utilisateur un usage approprié du dispositif en fonction du protocole thérapeutique correspondant au patient.</p> <p>Il ne faut pas exposer le cathéter Certofix® à une pression supérieur à 3 bars. De ce fait, l'application d'une pression inadaptée pourrait avoir une influence importante sur les débits attendus.</p> <p>Il faut vérifier l'état d'hémostase du patient vu que des troubles sévères de l'hémostase constituent une contre indication à l'utilisation de ces cathéters.</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Cathéter court G 20
Nom de marque/N° du modèle/Lot	1621201
Fabricant	Sofarm
Description du problème	Etui vide

Décision, Suggestion(s)	<p>01 seul cas déclaré.</p> <p>Déclaration au laboratoire fabricant afin de l'informer du problème.</p> <p>Le CNPM recommande le retrait du lot incriminé 1621201 et son remplacement.</p> <p>Rappel volontaire du lot incriminé 1621201 par le laboratoire fabricant. Information parvenue par le laboratoire fabricant en date du 30/07/2017. Réf N° : 0197/DC/2017.</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Cathéter court G 16
Nom de marque/N° du modèle/Lot	1421163
Fabricant	Sofarm
Description du problème	Problème de pénétration de l'aiguille causé par la déformation de l'intranule.
Décision, Suggestion(s)	<p>01 seul cas déclaré.</p> <p>Déclaration au laboratoire fabricant afin de l'informer du Problème.</p> <p>Le CNPM recommande le retrait du lot incriminé 1421163 et son remplacement.</p> <p>Rappel volontaire du lot incriminé par le laboratoire fabricant.</p> <p>Information parvenue par le laboratoire fabricant en date du 30/07/2017. Réf N° : 0197/DC/2017.</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Cathéter court à ailettes à site d'injection G 24
Nom de marque/N° du modèle/Lot	16L20K01
Fabricant	Nepro

Description du problème	Mauvaise qualité: une matière huileuse entoure l'aiguille
Décision, Suggestion(s)	<p>Information au laboratoire fabricant.</p> <p>Les investigations du laboratoire fabricant ont été les suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le produit contient de l'huile de silicone. Cette dernière n'aura aucun impact négatif ni sur la santé du patient ni sur la performance du produit. - Les tests de pénétration des échantillons concernés sont conformes aux spécifications. <p><u>En conclusion:</u></p> <p>Il est confirmé que la matière huileuse présente sur l'aiguille est de l'huile de silicone médicale utilisée sur toutes les aiguilles, par ailleurs, le fournisseur a réalisé un test de biocompatibilité, et confirme qu'il n'y a pas d'impact négatif sur la santé du patient ou sur la performance du produit.</p> <p>Le contrôle par le LNCPP affirme la conformité du produit par rapport aux spécifications du certificat d'analyse du fabricant.</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Cathéter court à ailettes à site d'injection G 18, G 20
Nom de marque/N° du modèle/Lot	G 18 : 1521182 ; G 20 : 1621206
Fabricant	Sofarm
Description du problème	L'aiguille se détache à l'intérieur de la veine et migration de cette dernière.
Décision, Suggestion(s)	<p>Mise en quarantaine du cathéter G18 et enquête, suite à la reproductibilité de l'incident.</p> <p>Information du laboratoire fabricant.</p> <p>Suite à l'expertise effectuée par les services techniques du LNCPP en date du 01/04/2018 le contrôle des lots est non conforme aux spécifications du fabricant (normes ISO 10555-1, 10555-5)</p> <p>Les paramètres incriminés sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solidité du raccord entre l'embase de l'aiguille et le tube d'aiguille. - Le test de rigidité de l'aiguille.

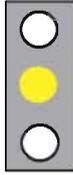
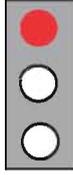
	Retrait de lots par la direction de la pharmacie en date du 29/03/2018. Réf N° N°20 MSPRH/DPP/SDPPP/2018.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Cathéter urinaire
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Bardia-bard® Lot N° : MYAXR288
Fabricant	CR BARD
Description du problème	Fuites urinaires constatées chez les patients sondés. Le ballonnet est excentré, laissant une zone non étanche après remplissage.
Décision, Suggestion(s)	01 cas notifié L'enquête au niveau des services utilisateurs révèle qu'il n'y a pas de reproductibilité des réclamations, utilisation d'autres numéros lots.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Ciprofloxacin inj 400 mg
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Ciprofloxacin Razes® Lot N° : 0004
Fabricant	Frater Razes
Description du problème	Virage de la couleur du transparent à la couleur jaune pâle.
Décision, Suggestion(s)	01 seul cas déclaré Selon la « Pharmacopée Américaine et Européenne », le produit se présente sous forme de poudre cristalline presque blanche ou jaune pâle, insoluble dans l'eau, et très peu soluble dans l'alcool déshydraté. Il doit être conservé à 25 °c, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conclusion : la couleur du produit est conforme aux données

	de la Pharmacopae et pouvant être utilisé par les praticiens.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Crisantaspase 10 000 UI poudre pour solution injectable
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Erwinase® 174G, 179G, 181G.
Fabricant	Jazz Pharmaceuticals
Description du problème	<p>Mise en forme de Pack Crisantaspase 10 000 UI poudre pour solution injectable, le lot 174G concerné par l'utilisation spéciale des aiguilles filtres.</p> <p>Présence potentielle de particules sur les bouchons de quelques flacons d'Erwinase® sur le prochain lot à expédier (179 G, 181 G).</p> <p>Information parvenue par la PCH au CNPM en date du 15/02/2017, 19/06/2017, 26/07/2017. Réf N° : 393 DTR/DG/2017, 1755 DTR/DG/2017, 2099/DTR/DG/2017.</p>
Décision, Suggestion(s)	<p>Le CNPM a effectué une revue de la littérature, et les principaux points à retenir sont les suivants :</p> <p>Selon le laboratoire, lors du contrôle qualité du crisantaspase, il a été observé, la présence de particules fines sur les bouchons de quelques flacons. Ces flacons ont été rejetés. Mais il ne peut être exclu que certains flacons contiennent des particules.</p> <p>Une étude a démontré que les particules ne sont pas transférées par le bouchon durant la reconstitution. Néanmoins, si ces particules, sont transférées dans la solution reconstituée d'Erwinase®, ils pourraient présenter un risque pour le patient.</p> <p>Par conséquent, afin de minimiser ce risque, les mesures suivantes doivent être respectées par le laboratoire et fournies lors de chaque livraison d'Erwinase® 10000 UI/ Flacon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fourniture d'une lettre d'information des professionnels de la santé pour chaque boîte de 5 flacons d'Erwinase® 10000 UI/ Flacon, poudre pour solution injectable, précisant les modalités spécifiques d'utilisation à savoir : <ol style="list-style-type: none"> 1. Vérifier la solution reconstituée ; 2. Jeter la solution reconstituée en cas de présence de particules visibles et/ ou d'agrégat de protéines ;

	<p>3. Utiliser une aiguille filtre standard de 5 µm pour prélever le produit reconstitué dans le flacon avant administration pour plus de précaution et en l'absence de particules visibles après reconstitution ;</p> <p>4. Respecter les étapes recommandées par le RCP pour la reconstitution d'Erwinase®;</p> <p>- Engagement du laboratoire à fournir des aiguilles filtres standards (5 µm) aux services hospitaliers utilisateurs.</p> <p>Engagement du laboratoire à assurer l'information quand à ces modalités spécifiques d'utilisation au niveau des services utilisateurs de la spécialité Erwinase® ainsi que le suivi de pharmacovigilance et le remplacement des flacons jetés.</p>
<p>Niveau recommandé de vigilance</p>	
<p>Type de produit/ Emploi</p>	<p>Docetaxel inj 20 mg /80 mg</p>
<p>Nom de marque/N° du modèle/Lot</p>	<p>Docetax®</p>
<p>Fabricant</p>	<p>Cipla</p>
<p>Description du problème</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les conditions de conservation et le mode de préparation différent de ceux du princeps pour le docetaxel inj 20mg : princeps (température ambiante), produit générique (conservation au frais). - Formation de cristaux lors de la préparation d'où l'impossibilité de l'administrer aux malades pour le docetaxel inj 20mg (lots N° GE60278, GE60230) - Une fois reconstitué et dilué, le produit limpide à l'origine change d'aspect (opaque, laiteux, prégélifié) avec formation de cristaux et d'agrégats (retenu par le filtre du perfuseur): colmatation du filtre et arrêt de circulation du produit dans le perfuseur (lot N° GE60278, GE60634 et GE60241 pour le docetaxel inj 80mg). - Veinite aigue lors de la perfusion. - Lors de la préparation, formation de deux phases, l'une huileuse (concentré du produit) malgré le retournement du flacon ce qui engendre une mauvaise répartition du médicament lors de l'injection en poche pour perfusion, et cela se répercute directement sur la dose administrée au malade. Lot concerné le GE 60636 pour le docetaxel inj 80mg.

	Information parvenue par la PCH au CNPM en date du 05/03/2017, 19/03/2017, 09/04/2017 Réf N°: 618/DT/DG/2017, 767/DTR/DG/2017, 798/DTR/DG/2017, 4609/DTR/DG/2017.
Décision, Suggestion(s)	<p>L'enquête menée par la CNPM révèle que 03 services utilisent le produit sans problème et 01 service l'utilise et mentionne avoir des problèmes. 05 services utilisent une autre marque.</p> <p>Le laboratoire fabricant a été informé du problème et afin d'y palier, ce dernier a effectué une formation auprès des utilisateurs des différents services hospitaliers. La formation avait pour objectif:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Donner des réponses aux nombreuses plaintes reçus de la part des utilisateurs; - Former les préparateurs de chimiothérapie sur la reconstitution du docetax[®] ; - Donner des recommandations sur le bon usage du produit : ne pas secouer le flacon et le laisser reposer pendant 2 mn à 5 mn après sa dilution avec le solvant. - Utiliser le solvant approprié pour éviter la formation des cristaux, particules, filaments (tout le volume 1,8 ml pour le 20 mg et 7,1 ml pour le 80 mg) car il contient de l'éthanol indispensable pour la dilution finale, bien diluer le produit avec le solvant et réaliser des inversions répétées pendant au moins 45 secondes sur la poche qui contient le sérum salé ou glucosé. - Interdiction d'utiliser du PVC. - Le fabricant a insisté sur les conditions de stockage, respect de la chaîne de froid 2-5°C.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Doxorubicine 50 mg
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Oncodox -50 [®] GE60292
Fabricant	Cipla
Description du problème	Le flacon est non radio-opaque, persistance des cristaux (dépôt) et de liquide lors de la solubilisation.

Décision, Suggestion(s)	<p>01 seul cas déclaré.</p> <p>L'enquête au niveau du service réclamateur montre que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la doxorubicine sol inj 50mg, des laboratoires Cipla, se présente dans un flacon non radio-opaque. C'est un cytotoxique qui nécessite reconstitution donc manipulation ; - l'embout en caoutchouc collecte le produit tout autour, ce qui influe sur la quantité utilisée ; - au cours de la reconstitution il a été constaté la formation de particules persistantes même après agitation. - la difficulté de prélèvement de la totalité du volume. <p>Numéro de lot : GE60292.</p> <p>Un courrier a été adressé au laboratoire cipla pour l'informer du problème.</p> <p>Demande de retrait de lot GE60292 par le CNPM.</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Drain thoracique
Nom de marque/N° du modèle/Lot	270315A0
Fabricant	Vygon
Description du problème	<p>Emphysème sous cutané suite à l'introduction du drain. Reproductibilité chez plusieurs patients dans un même service.</p>
Décision, Suggestion(s)	<p>01 cas notifié.</p> <p>L'enquête montre que: la plupart des utilisateurs n'ont pas eu de problèmes lors de l'utilisation de ce dernier.</p> <p>Le laboratoire a été contacté pour avoir le dossier technique de son produit.</p> <p>Les données du laboratoire fabricant ont été comme suit:</p> <p>L'emphysème sous-cutané à l'introduction de l'air chez certains patients est lié essentiellement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au mauvais choix du calibre des drains (le choix d'un petit calibre par rapport à la corpulence du patient, ou par rapport à l'orifice d'introduction du drain par exemple). - Mauvaise fixation du drain thoracique. <p>Il est à noter que le choix du calibre et une bonne fixation du</p>

	drain sont fondamentaux pour éviter des accidents à type d'emphysème.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Drain thoracique
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Polymed ultracoth novo trocaar® Lot N° : 1210857 C
Fabricant	Polymedicure
Description du problème	Drain de très mauvaise qualité qui se collabe et se bouche rapidement, imposant de redrainer le patient à plusieurs reprises, exposant le patient à des infections nosocomiales et des risques liés aux drainages répétés.
Décision, Suggestion(s)	01 cas notifié. L'enquête menée par le CNPM révèle l'utilisation d'une autre marque. Absence de reproductibilité.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Draps jetables
Nom de marque/N° du modèle/Lot	KL042017
Fabricant	Giap
Description du problème	Lésions cutanées à type d'ulcérations en plaques sur un fond érythémateux, associées à des pertes de substance, lésions précoces situées au niveau de la face dorsale chez trois patients (thorax, dos, fesses, membres inférieurs, membres supérieurs), 01 cas de brûlures cutanées et phlyctènes chez des patients post opérés du jour, multiplication des escarres chez des patients séjournant plusieurs jours.
Décision, Suggestion(s)	Une enquête a été déclenchée au niveau du service réclamateur. Cette dernière montre que le produit cité en objet a posé des problèmes d'utilisation à savoir : - Réactions cutanées survenues à partir du 10 ^{ème} jour d'utilisation des draps (les praticiens ont noté la qualité médiocre de ces draps dès le premier jour) ; - La fréquence de ces réactions a été estimée selon les utilisateurs allant de 20% à 30% (trois patients atteints sur 10 à 15 cas hospitalisés depuis le début de l'utilisation de

	<p>ces draps).</p> <p>- Mise en quarantaine.</p> <p>En cours d'expertise.</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Fer Dextran
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Cosmofer®
Fabricant	Pharmacosmos
Description du problème	Adhérences visibles du produit observées sur les ampoules de verre en corrélation avec le lot 41204D-3 .
Décision, Suggestion(s)	<p>Rappel de lot 41204D-3 par le laboratoire fabricant.</p> <p>Information parvenue par le laboratoire IMC (fournisseur) en date du 22/02/2017 Réf N° : ENR,REG,003</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Gants
Nom de marque/N° du modèle/Lot	<p>Gants d'examen non stériles taille large/moyen/petit</p> <p>N° de lot : 00002, 0000003, 00004, 0005, 00006,0007,00007, 0008,00008,00009, 00010, 00012.</p> <p>Gants stériles.</p> <p>N° de lot :0000003, 00005,00006, 00008, 0008, 00009.00014.</p>
Fabricant	IMGSA

Description du problème	<p>Problème récurrent, les mêmes réclamations nous sont parvenues notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise qualité : gants fargiles, parfois déchirés ou perforés, électrocution, manque d'étanchéité, non suffisamment talqués. - Odeur désagréable, - Tailles non conforme, - Fréquente réaction cutanée à type de macules-eczéma de contact. - Problème à l'ouverture des gants avec risque de contamination. - Boîtes incomplètes.
Décision, Suggestion(s)	<p>Une enquête nationale a été menée par le CNPM et qui a révélé que les plaintes sont récurrentes avec le même type de réclamations.</p> <p>L'expertise effectuée par le LNCPP a révélé la non-confirmité des lots suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gants d'examen : taille S (00014, 00010), taille M (00012), taille L (00008). - Gants de chirurgie stériles : taille 6,5 (00007), taille 7,5 (00009 et 00011), taille 8 (00014). <p>A suivre.</p>
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/ Emploi	Gants à usage unique
Nom de marque/N° du modèle/Lot	000005
Fabricant	Sarl A.H.P.C
Description du problème	Lésions de dermatites irritatives des 02 mains avec placards erythémato-squameux, sensation de picotement, brûlure, sécheresse cutanée, crevasses au niveau de la face dorsale et des plis interdigitaux chez 04 utilisateurs (01 cas notifié), gants fragiles se déchirent (01 cas notifié).
Décision, Suggestion(s)	L'enquête révèle une absence de reproductibilité des réclamations, les services utilisent d'autres marques.
Niveau recommandé de vigilance	

Type de produit/ Emploi	Gemcitabine
Nom de marque/N° du modèle/Lot	GP6054
Fabricant	Ebewe pharma
Description du problème	Particules blanches dans la solution.
Décision, Suggestion(s)	<p>Selon la Pharmacopée Européenne et Américaine: la gemcitabine 1 g injectable se présente sous forme de poudre blanche ou presque blanche, soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et le mehyl, pratiquement insoluble dans l'acétone.</p> <p>Conclusion :</p> <p>Le produit est non conforme ne pouvant être utilisé.</p>
Niveau recommandé de vigilance	

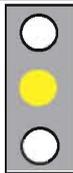
Type de produit/ Emploi	Glucomètre Novocheck plus
Nom de marque/N° du modèle/Lot	
Fabricant	Novopharm
Description du problème	Equipement défectueux donnant des résultats glycémiques erronés.
Décision, Suggestion(s)	<p>01 seul cas déclaré.</p> <p>L'enquête relève qu'il n' y a pas de reproductibilité et aucune autre réclamation ne nous est parvenu.</p>
Niveau recommandé de vigilance	

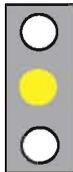
Type de produit/Emploi	Kit de literie (03 pièces)
Nom de marque/N° du modèle/Lot	001/2015
Fabricant	Confomed

Description du problème	Les draps n'absorbent pas la sueur des patients, il en résulte des rougeurs sur les parties inférieures du corps (zones d'appui) qui favorisent la survenue des escarres chez les malades séjournant en réanimation médicale plusieurs jours voire semaines.
Décision, Suggestion(s)	01 seul cas déclaré L'enquête réalisée au niveau des services utilisateurs montre qu'aucun des services n'utilise cette marque d'où la difficulté de quantifier la reproductibilité des incidents à savoir respectivement la non absorption de la sueur aboutissant à des escarres. L'enquête sera réouverte si d'autres réclamations nous parviennent.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Metronidazole suspension buvable
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Flazol [®] . N° de lot : 221
Fabricant	El kendi
Description du problème	Erreur dans la notice : présence de notices du produit ibuprofène (Prof [®]) suspension buvable 20 mg/ml flacon de 100 ml dans les boîtes de métronidazol (flazol [®])
Décision, Suggestion(s)	Le déplacement effectué, révèle que les boîtes concernées par la confusion de notices ont été reprises par le fournisseur.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Oxaliplatine
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Oxaliplatine Mylan [®] 167233
Fabricant	Mylan
Description du problème	Changement d'aspect lors de la reconstitution (la solution se cristallise)

<p>Décision, Suggestion(s)</p>	<p>Information du laboratoire fabriquant afin de prendre en charge le problème</p> <p>Le laboratoire fabriquant a répondu comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats d'investigation du laboratoire montrent que : l'analyse du dossier de production et les contrôles associés n'ont révélé aucune anomalie en lien avec le problème remonté, le lot a été fabriqué, conditionné et contrôlé conformément au dossier d'AMM déposé et dans le respect de la réglementation en vigueur. - Les conclusions de l'investigation montrent que le produit a cristallisé à la suite d'une quantité insuffisante de solvant ou à l'utilisation d'un solvant incorrect, l'oxaliplatine doit être reconstituée avec de l'eau pour préparation injectable ou du glucose 5%. - Au vu des résultats de l'investigation, la qualité du lot 167233 n'est pas remise en cause.
<p>Niveau recommandé de vigilance</p>	
<p>Type de produit/Emploi</p>	<p>Pansement adhésif perforé 5 M 18 CM</p>
<p>Nom de marque/N° du modèle/Lot</p>	<p>PE06 (5M 18 CM) , PE07 (5M 10 CM) , PE09 (5M 18 CM)</p>
<p>Fabricant</p>	<p>Lyn pansement</p>
<p>Description du problème</p>	<p>Problème d'allergie cutanée</p> <p>Information parvenue par la PCH au CNPM en date du 05/02/2017, Réf N° : 334 DTR/DG/2017.</p>
<p>Décision, Suggestion(s)</p>	<p>L'enquête de matériovigilance a montré que : la plupart des services hospitaliers utilisent une autre marque et ne signalent aucun incident. Par contre ceux qui utilisent le produit confirment quelques cas de problème de mauvaise adhésivité de ce dernier.</p> <p>Le LNCPP a effectué un contrôle du produit (PE07) et a mentionné que le produit était conforme aux spécifications du certificat d'analyse du fabriquant. Par ailleurs le paramètre incriminé « tolérance cutanée » n'est pas un paramètre de libération du produit selon le certificat d'analyse du fabricant.</p> <p>Conclusion : les cas sont isolés, n'empêchant pas l'utilisation du produit, chez les patients non sensibles à ce dernier</p>

Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Pastilles électrodes pour ECG
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Ambu® white Sensor 4535M 20315L06AA
Fabricant	Ambu
Description du problème	Réactions cutanées en regard de la surface de fixation de la pastille avec irritations cutanées et rougeurs dessinant la surface de fixation de l'électrode.
Décision, Suggestion(s)	1 seul cas déclaré L'enquête réalisée au niveau des services utilisateurs montre qu'aucun des services n'utilise cette marque d'où la difficulté de quantifier la reproductibilité des incidents à savoir respectivement l'apparition d'un érythème cutané au niveau des points de fixation des électrodes. Cependant, l'enquête sera réouverte si d'autres réclamations nous parviennent.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Perfuseurs
Nom de marque/N° du modèle/Lot	17103, 17108
Fabricant	Sofarm
Description du problème	Défectuosité des tubulures de perfusions: le défaut se situe au niveau de la roulette qui sert de clamp et de réglage de débit de la perfusion, visiblement instable dans sa loge et ne permet pas un contrôle précis du débit de la perfusion.
Décision, Suggestion(s)	03 cas notifié 1 cas avec le lot 17103 et 02 cas avec le lot 17108 . L'enquête réalisée au niveau des services utilisateurs ne montre pas de reproductibilité. Le LNCPP a effectué une expertise du produit lot N° 17103 et a révélé des résultats conformes par rapport au paramètre incriminé (le débit est cohérent par rapport au fonctionnement de la roulette).

Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Poche à urine (dosage 2000 ml)
Nom de marque/N° du modèle/Lot	160402
Fabricant	Stérimed.
Description du problème	Non-conformité du lot du produit.
Décision, Suggestion(s)	Information parvenue par la Direction de la Pharmacie en date du 19/03/2017, Réf N° : 149 MSPRH/DGPES/DPP/SDPPP/17. Demande de retrait de ce lot et son remplacement par un lot conforme.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Prolongateur stérile pour perfusion intraveineuse longueur 100 cm
Nom de marque/N° du modèle/Lot	1602
Fabricant	Sofarm
Description du problème	Fragilité des extrémités du prolongateur dont la partie qui se visse pour la connexion, se casse très facilement, ce qui induit des fuites par fissure et une surconsommation du fait de cette fragilité anormale.
Décision, Suggestion(s)	01 seul cas déclaré L'enquête réalisée au niveau des services utilisateurs ne révèle aucune autre réclamation. L'enquête sera réouverte si d'autres réclamations nous parviennent.
Niveau recommandé de vigilance	

Type de produit/Emploi	Prolongateur veineux
Nom de marque/N° du modèle/Lot	1601
Fabricant	Sofarm
Description du problème	Prolongateur se fissure lorsqu'il est mis en place et présente des fuites. 01 cas notifié
Décision, Suggestion(s)	L'enquête réalisée au niveau des services utilisateurs révèle la reproductibilité du problème dans certains services avec le même numéro de lot ou avec des lots différents. À suivre.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Ranitidine 50 mg/2ml inj et Furozémide 20 mg/2ml inj
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Ratidex® / Razolix®
Fabricant	Frater Razes
Description du problème	Les conditionnements primaires des deux produits sont identiques: couleur de l'ampoule et l'étiquette ainsi que les noms de spécialité (ratidex®, razolix®). La similitude peut causer la confusion entre les deux produits.
Décision, Suggestion(s)	Information au laboratoire fabricant afin de palier à ce problème. Le CNPM a suggéré de différencier les flacons par des couleurs ou formes différentes. Le laboratoire s'engage à établir un code couleur sur les étiquettes des ampoules ainsi que sur les ampoules avec apposition d'un anneau
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Salbutamol sulfate
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Rabwalyse®. N° de lot : S-03 J16
Fabricant	Isopharm

Description du problème	Présence d'un corps étranger (mouche) dans un flacon du médicament.
Décision, Suggestion(s)	Les investigations conduites lors de l'inspection n'ont pas pu déterminer l'origine de l'incident, néanmoins, des écarts aux bonnes pratiques de fabrication peuvent avoir des répercussions sur la qualité des produits fabriqués. <u>Conclusion du rapport suite à l'inspection :</u> Le CNPM recommande le retrait immédiat du lot incriminé.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Solution DPCA 42,5 GR
Nom de marque/N° du modèle/Lot	17C2912, 17C3013
Fabricant	Baxter
Description du problème	Virage de la couleur: d'une solution claire vers une solution jaunâtre
Décision, Suggestion(s)	Selon la Pharmacopée Européenne, la solution de dialyse péritonéale doit être stérile, limpide et incolore, tout changement de couleur (solution décolorée, trouble, ou contenant des particules) doit contre indiquer l'administration du produit. L'expertise effectuée par le LNCPP a révélé des résultats conformes aux spécifications du dossier d'enregistrement par rapport à l'aspect. Néanmoins, ce changement d'aspect doit interdire son utilisation.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Sonde d'intubation
Nom de marque/N° du modèle/Lot	1508011303
Fabricant	Medsolution
Description du problème	Hernies du ballonnet après gonflement.

Décision, Suggestion(s)	L'enquête effectuée, montre une non reproductibilité ou une non disponibilité du produit, ce qui ne permet pas de conclure sur les données de l'enquête. Une enquête sera réouverte en cas de réception d'autres réclamations.
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Sonde d'intubation
Nom de marque/N° du modèle/Lot	20161110
Fabricant	China Meheco
Description du problème	Hernies du ballonnet après gonflement.
Décision, Suggestion(s)	L'enquête effectuée, montre que la majorité des établissements n'utilisent pas ce produit, néanmoins, ceux qui l'utilisent, mentionnent que le produit est de mauvaise qualité et que le ballonnet ne se dégonfle pas, nécessitant une trachéotomie d'urgence avec un risque pour les cordes vocales du patient, qui risquent d'être blessées, et faire perdre définitivement la voix aux patients. Décision: retrait
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Sonde de stimulation cardiaque (pace maker) CAPSUEFIX NOVUS MRI SURESCAN 5070-58 CM
Nom de marque/N° du modèle/Lot	PJN3521042, PJN4011081, PJN4007778, PJN4007781, PJN4007767.
Fabricant	MEDTRONIC
Description du problème	Problème au niveau des sondes de stimulation cardiaque pace maker: défectuosité des sondes de stimulation cardiaque définitive, allongeant considérablement les temps de procédure et donc les risques d'infection (plaie) voire même endocardite infectieuse sur sonde) plusieurs reprises (réimplantation et changement de sondes). stimulation efficace avec de très bons seuils et absence d'efficacité dès la fixation de la sonde et ceci en plusieurs sites du ventricule droit.
Décision, Suggestion(s)	Une enquête a été diligentée et ne révèle aucun problème lors de l'utilisation Cas isolé

Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Tubulures sans PVC pour le Paclitaxel 100 mg et 300 mg
Nom de marque/N° du modèle/Lot	15E05
Fabricant	Augioplast
Description du problème	Information parvenue par la PCH au CNPM en date du 10/04/2017. Réf N°: 1011/DTR/DG/2017
Décision, Suggestion(s)	Tubulures sans PVC des laboratoires Angioplast livrées avec le paclitaxel injectable des laboratoires cipla ne sont pas étanches et entraînent un écoulement du traitement cytotoxique vers l'extérieur
Niveau recommandé de vigilance	
Type de produit/Emploi	Voriconazole perfusion IV 200 mg
Nom de marque/N° du modèle/Lot	Vfend®. N° de lot : z339701
Fabricant	Pfizer
Description du problème	Des anomalies ont été constatées lors de la préparation: changement de l'aspect macroscopique de la poche qui est devenue solide (un seul bloc) cette modification a été constatée sur tout le stock.
Décision, Suggestion(s)	Selon le laboratoire fabricant, cette anomalie n'affecte pas la stabilité du produit
Niveau recommandé de vigilance	

Centre National de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance

Déjà parus

1. *Rein et médicaments : l'information médicale.*- Abdelkader Helali, CNPM.-ENAG éditions.- 156 p., Alger, 1992.
2. *Dictionnaire commenté des médicaments.*- CNPM.- Thala Editions.- 307 p., Alger, 2000.
3. *Dictionnaire commenté des médicaments.*- CNPM.- Thala Editions.- 307 p. Alger, 2001.



4. *Guide des interactions médicamenteuses.*- CNPM.- Thala Editions.- T1 : p.1-p.289, T1 Bis : p.290-p.561, T2 : 375 p., Alger, 2003.



5. *Pharmacologie : fondamentale et clinique à l'usage des étudiants en médecine.*- Abdelkader Helali, CNPM.-ENAG.- 190 p. Alger, 2005.



6. *Bulletin d'information de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance BIPmat.*- CNPM.- Thala Editions.-Alger, Vol.7 N°1, 2005.

7. *Bulletin d'information de Pharmacovigilance et de Matéριοvigilance BIPmat.*- CNPM.- Thala Editions.-Alger, Vol.7 N°2, 2005.



8. *Bien adapter les posologies de médicaments.*- Abdelkader Helali, CNPM.- Thala Editions.- 99 p., Alger, 2010.



9. *Courrier de Pharmacovigilance et de Materiovigilance, Vol. 7, 2017*



10. *Améliorer la qualité des soins, par une médecine centrée sur le malade*, CNPM-Thala Editions, Alger, 72 pages, 2013.



11. Guides de formations :

- *Bien prescrire les médicaments.*- CNPM.- 60 p., Alger, 2011.
- *Bien conseiller et dispenser les médicaments en officine (apprentissage par problèmes).* CNPM.- 48 p., Alger, 2009
- *Formation aux bonnes pratiques de dispensation des antirétroviraux.*- Abdelkader Helali, Carinne Bruneton.- CNPM.- 30p, Alger, 2011.
- *Guide de formation en pharmacovigilance et en matériovigilance.*- Abdelkader Helali, Nadjat Loumi.- CNPM.- 117 p., Alger, 2007.
- *Promotion de l'Usage Rationnel des Médicaments en Algérie (PURMA).*- CNPM.- Alger, 2011.

Conception et réalisation



INSPIRATION
Communication - PLANNING - Impression - AdWords

Tél/ Fax: 023 23 36 00
Mobile: 0553 50 19 88
inspiration_agency@hotmail.fr



Siège du CNPM (Institut Pasteur) - Dely Ibrahim, Alger