



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation des Médicaments
et des Produits Biologiques**

*Département de la surveillance du risque,
du bon usage et de l'information sur les médicaments*

Dr Anne CASTOT

HARMONISATION DE L'ÉTIQUETAGE DES AMPOULES ET AUTRES PETITS CONDITIONNEMENTS DE SOLUTIONS INJECTABLES DE MÉDICAMENTS

RECOMMANDATIONS

2^{ème} version – 21 Décembre 2006

I. Contexte

L'harmonisation et l'amélioration de la lisibilité de l'étiquetage concernent des médicaments présentés en solution injectable et sous un faible volume. La taille du conditionnement est un facteur limitant pour l'apposition de mentions lisibles permettant l'identification du médicament d'une part et l'explicitation de la dose (concentration, quantité et/ou volume) d'autre part. Il s'agit des petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner les informations prévues à l'article R. 5121-138 du CSP, et plus particulièrement des ampoules et autres petits conditionnements de contenance égale ou inférieure à 10 mL, voire 20 mL.

A titre liminaire, il est utile de rappeler que de nombreuses solutions injectables de médicaments prêts à l'emploi, présentées en petits conditionnements, concernent des substances actives souvent utilisées en urgence et de faible marge thérapeutique et pour lesquelles des incidents ou des accidents sont liés essentiellement à des confusions entre deux conditionnements, ou à une mauvaise interprétation de l'étiquetage. Aussi, il était important de rédiger un projet de recommandations d'étiquetage en partenariat avec les professionnels de santé et la Commission d'AMM dans l'intérêt des patients, pour aider au bon usage de ces produits.

En effet, cette harmonisation contribuera à prévenir les erreurs médicamenteuses en réduisant les risques de confusion lors de l'administration du médicament et ce, d'une part en facilitant l'harmonisation des mentions de l'étiquetage des conditionnements de petites tailles (recours à un mode d'expression harmonisé pour la mention du dosage -concentration en substance active- et du contenu en volume), d'autre part en contribuant à améliorer la lisibilité des étiquettes. Toutefois, l'harmonisation des étiquetages ne devra en aucun cas dispenser le professionnel de santé qui administre le médicament, d'une lecture attentive de l'ensemble des mentions de l'étiquetage de l'ampoule afin de ne pas « automatiser » l'utilisation de ces médicaments ; ce qui conduirait à une banalisation de leur utilisation et constituerait une source d'erreurs d'administration.

Fin 2004, l'Afssaps a donc engagé une démarche pour harmoniser et améliorer la lisibilité des étiquetages des ampoules de solution injectable. Dans une première étape, la Commission d'AMM a proposé, en mars 2005, un premier projet de recommandations d'harmonisation et d'optimisation de la lisibilité des mentions de l'étiquetage qui est déjà appliqué à la morphine.

En mars 2006, à la suite notamment de la mise sur le marché des nouvelles ampoules de solutions injectables de morphine, un groupe de travail intitulé « Harmonisation des étiquetages » a été chargé de poursuivre la réflexion et de rédiger, à partir du premier projet de recommandations, une charte de l'étiquetage des ampoules injectables. Ce groupe pluridisciplinaire était constitué de professionnels de terrain (anesthésistes, infirmiers, réanimateurs, pharmaciens, médecins) et d'industriels concernés.

Aujourd'hui, ce groupe propose une version actualisée du projet d'harmonisation de l'étiquetage des ampoules et autres petits conditionnements de solutions injectables de médicaments.

II. Propositions de recommandations d'harmonisation

Ces recommandations pourraient être intégrées ultérieurement dans une version révisée du document intitulé « Notice et étiquetage des médicaments à usage humain : réglementation et recommandations » (cahier de l'Agence du médicament – 1996, et en particulier la section II traitant des « dérogations » et concernant « les ampoules et les petits conditionnements primaires » - page 88 à 91), ou dans les Bonnes Pratiques d'étiquetage prévues par l'article R. 5121-137 du code de la santé publique.

Il convient avant tout de préciser que ce projet sera mis en œuvre, en particulier, pour les médicaments d'urgence et de faible marge thérapeutique, et les médicaments utilisés en anesthésie-réanimation.

RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX AMPOULES et AUTRES PETITS CONDITIONNEMENTS DE SOLUTIONS INJECTABLES DE MEDICAMENTS

a. Recommandations inhérentes au choix du conditionnement primaire

La taille et la couleur du conditionnement sont respectivement liées au développement galénique du produit qui doit prendre en compte d'une part le volume final à conditionner et d'autre part la sensibilité à la lumière de la solution. Le choix des conditionnements (taille et couleur) reste extrêmement limité et n'apparaît pas un bon paramètre pour aider à distinguer de façon aisée des spécialités pharmaceutiques entre elles. Le choix du conditionnement d'une part (nature du matériau, couleur), de son volume nominal d'autre part devra donc être justifié dans le développement galénique. Ainsi, le développement galénique devra tenir compte de ce risque de confusion en situation d'utilisation et mettre en œuvre dans l'étiquetage, les recommandations ci-après.

b. Recommandations liées à l'étiquetage de l'ampoule

i. Typographie

1. Marquage des ampoules / apposition d'étiquettes

Les fabricants sont invités à étudier des solutions techniques pratiques qui permettent le recours aux étiquettes, de façon systématique sur le conditionnement primaire, afin d'augmenter la surface d'impression et donc de faciliter l'apposition de mentions d'identification qualitative et quantitative les plus lisibles possibles.

Il est à noter que la dimension de l'étiquette doit être suffisante et ne doit pas empêcher l'utilisateur de s'assurer de la limpidité de la solution et de l'absence de particules dans la solution.

Les fabricants devront également s'assurer de la qualité de la colle utilisée afin d'éviter tout risque de décollement, notamment lors de la stérilisation des ampoules préalable au bloc opératoire.

Cependant, l'apposition d'une étiquette sur les conditionnements ne peut être imposée mais est fortement recommandée pour les médicaments à faible marge thérapeutique, compte tenu de l'intérêt significatif que l'application de cette recommandation peut apporter pour la sécurité des patients (amélioration de la lisibilité). Dans ce cadre, tout recours à un étiquetage sérigraphié devra être justifié dans les dossiers de demande d'AMM ou de modification.

En outre, il conviendra que cette modification de fabrication s'accompagne de la mise en place par les fabricants, de procédures appropriées de nature à prévenir tout risque de confusion dans la chaîne de fabrication, en assurant la traçabilité des ampoules.

Pour les médicaments psychotropes et stupéfiants, la proposition du double étiquetage (sérigraphie et étiquette papier) émise par Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes semble techniquement irréalisable. Aussi, quelque soit le support d'étiquetage retenu, les laboratoires devront mettre en œuvre des moyens suffisants afin de privilégier la lisibilité et diminuer tout risque de fraude.

2. Type, taille et couleur des caractères

Le type, la taille et la couleur des caractères doivent être déterminés pour assurer une lisibilité optimale en fonction de la taille et du contenu du conditionnement.

Le recours aux étiquettes qui, par leur géométrie et leur mode de collage sur l'ampoule peuvent dépasser largement la surface utile d'impression de l'ampoule nue (exemple : étiquette drapeau), doit faciliter ce travail d'impression et permettre le recours à des polices de caractère et des tailles suffisamment lisibles.

La taille des caractères portant sur le nom du médicament et la dénomination commune internationale (DCI), la quantité totale en substance active et le volume total de solution doit, pour l'ensemble de ces mentions : - assurer un même niveau de lecture,
- être la plus grande possible en fonction des dimensions de l'ampoule.

Concernant la police d'écriture, le « Guideline on the readability of the label and package leaflet » (1) préconise actuellement une taille minimale de 7 points (1,4 mm). La police utilisée devra être la plus lisible possible.

S'agissant de la couleur des caractères, il est recommandé de façon générale, d'inscrire les mentions en caractères noirs. Le recours à une étiquette papier de fond blanc permettra d'optimiser le contraste avec la couleur d'impression. Le recours à une autre couleur de caractères ne peut être justifié que pour des motifs de contraste, selon l'aspect de la solution injectable ou la couleur du verre.

Pour certains médicaments particulièrement à risque (cf. Recommandations spécifiques pour certains médicaments particulièrement à risque), il est prévu d'utiliser un système de codification couleur défini.

(1) European Commission – Pharmaceutical Committee. A Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use. 29 September 1998

En outre, la présence de tout autre marquage sur le conditionnement, notamment les anneaux de couleur, peut être acceptée aux seules fins de sécurisation de la chaîne de fabrication. Elle ne peut être justifiée pour des raisons tenant à l'identification de l'ampoule par les utilisateurs et ce, en l'absence d'harmonisation européenne et afin d'éviter le déclenchement de réflexes associant couleur et produit. De tels anneaux ne font pas partie intégrante de l'étiquetage des médicaments.

ii. Mentions de l'étiquetage

1. Mentions devant figurer sur l'étiquetage

Doivent figurer sur l'étiquetage :

- la dénomination complète : nom du médicament, dosage, forme pharmaceutique,
- la DCI,
- la quantité totale de substance active (masse ou unités),
- le volume total de solution,
- la concentration en unité de masse (g, mg, etc.) par mL,
- la voie d'administration,
- la date de péremption,
- le numéro de lot,
- la mention « Respecter les doses prescrites » pour les médicaments relevant des listes I et II.

La DCI doit être en adéquation avec le dosage indiqué : par exemple, la DCI devra être exprimée en base lorsque l'expression du dosage est en base. La logique actuelle est l'expression de la substance active, et donc de la concentration, en base. Cependant, dans certains cas, il semble que l'expression en sel soit plus pertinente, et ces situations devront alors être étudiées au cas par cas. En tout état de cause, le mode d'expression de la substance active prévue par l'AMM doit être privilégié.

Dans le cas de conditionnements de très faible volume, en raison de la taille et du souci de lisibilité des mentions de l'étiquetage, la non-présence de certaines mentions, sous-mentionnées, pourrait être tolérée :

- la forme pharmaceutique, lorsque la voie d'administration permet à l'utilisateur d'identifier la forme pharmaceutique, et ce, à titre exceptionnel et au cas par cas, après accord de l'Afssaps au vu d'un prototype ;
- la mention « Respecter les doses prescrites » conformément aux dispositions de l'article R.5132-15 tel que modifié par le décret n° 2007-157 du 5 février 2007.

Pour les ampoules de 1 mL, la concentration en unité de masse par mL étant identique au rapport « quantité totale – volume total », il n'est pas nécessaire d'afficher la concentration, mention évidemment redondante, et ce, dans le but d'optimiser l'espace disponible.

A noter, le système international d'unités prévoit que les symboles des unités soient écrits en minuscules, à l'exception du symbole du litre pour lequel l'utilisation de la lettre L en majuscule ou l en minuscule est approuvée afin d'éviter la confusion entre le chiffre 1 (un) et la lettre l. Dans ce cadre, l'unité du litre pourra être symbolisée par la lettre L en majuscule ou en l en minuscule mais il est préférable de privilégier l'abréviation mL.

2. Disposition des mentions sur l'étiquette (ou à défaut directement sur le conditionnement)

→ Axe de l'étiquetage

Afin, de favoriser la lecture complète de la dénomination, les mentions doivent, sauf exception justifiée, être disposées selon l'axe longitudinal ou parallèle à celui de l'ampoule.



→ Disposition des mentions

Les mentions comprises dans la dénomination de la spécialité (nom du médicament, dosage, forme pharmaceutique) peuvent être dissociées sur l'étiquetage et donc apparaître séparément les unes des autres.

Dans le cas des génériques, lorsque le nom du médicament comporte le nom du laboratoire, il est également possible de dissocier le nom du laboratoire du nom de la substance active (SA). Le nom de la SA devrait apparaître en exergue par rapport au nom du laboratoire.

1/ Premier champ de lecture – lisibilité immédiate

Doivent figurer dans ce champ les mentions relatives :

- au nom du médicament,
- à la DCI,
- à la quantité totale en substance active,
- au volume total de solution,
- et à l'expression de la concentration.

La voie d'administration devra également apparaître dans ce champ.

Ces mentions devront être mises en exergue par rapport aux autres mentions de l'étiquetage et être présentées de façon à assurer un même niveau de lecture pour une meilleure identification du médicament lors de son administration. Il est important de favoriser la lecture et la lisibilité de ces mentions.

Un étiquetage type, ou « cartouche », a été défini pour harmoniser la disposition des mentions sur l'étiquetage :

- Afin de privilégier la lecture de la substance active, il est fortement recommandé de faire apparaître la dénomination commune internationale en premier et en exergue par rapport à l'éventuel nom de fantaisie du médicament ou nom du laboratoire ;
- Sous le nom, figureront la quantité totale en substance active rapportée, par un trait d'union, au volume total de l'ampoule ;
- Enfin sur une 3^{ème} ligne, sera mentionnée la concentration exprimée en unité de gramme par mL.

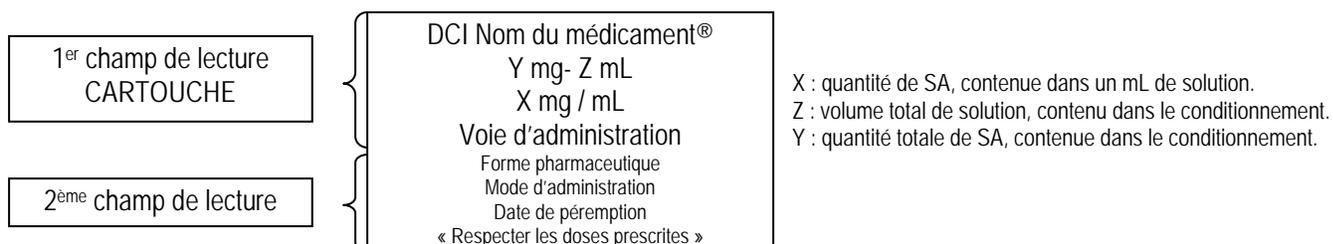
Il est important, pour éviter les confusions, que les mentions soient toujours disposées de la même façon.

2/ Deuxième champ de lecture

Doivent apparaître les autres mentions obligatoires :

- forme pharmaceutique,
- mode d'administration, le cas échéant,
- date de péremption,
- n° lot,
- la mention « Respecter les doses prescrites », le cas échéant.

Exemple :



3. Mode d'expression de la concentration en substance active, de la quantité totale en substance active et du volume total de solution

Ces mentions doivent apparaître en chiffres.

En raison du risque d'erreur lors du calcul des doses, il est recommandé que l'expression en pourcentage de la concentration en substance active soit supprimée. Cependant, il est à noter que ce mode d'expression devra être maintenu sur l'étiquetage des solutions d'électrolytes, compte tenu des habitudes de prescription pour ces médicaments.

Il est important que l'ensemble des fabricants suivent le même mode d'expression pour une même substance active, une même forme pharmaceutique, quelque soit le dosage (exemple : 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg et non 1g) (1). Cette recommandation s'applique notamment aux titulaires de médicaments génériques, afin que leurs étiquetages soient en adéquation avec celui des princeps. L'expression « microgramme » doit être inscrite en toutes lettres et non abrégée par le symbole « µg ». L'utilisation de chiffres décimaux et de zéros décimaux est à éviter (250 mg plutôt que 0,25g ; 2,5 mg plutôt que 2,50 mg).

(1) Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use", the Rules governing Medicinal products in the European Community, Volume 2C, Notice to applicants. 29 septembre 1998.

RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX AMPOULES DE SOLUTION D'ELECTROLYTES ET GLUCOSE

a. Mentions

En plus des mentions recommandées définies pour l'ensemble des ampoules de solutions injectables, devront figurer :

- Dans le premier champ de lecture
 - o Pour les solutions d'électrolytes lorsqu'elles ne contiennent qu'un seul électrolyte, le symbole chimique du composé dont l'activité pharmacologique principale est recherchée,
 - o et la concentration en pourcentage d'électrolyte (ex : NaCl et non Na) ou de glucose;
- Dans le second champ de vision,
 - o la concentration exprimée en nombre de mmol / mL d'ion dont l'activité pharmacologique est recherchée (Na et non NaCl), et ce, dans la mesure où celle-ci ne gêne pas la lisibilité des autres mentions. En tout état de cause, cette mention doit être indiquée lorsque le médicament est susceptible d'être utilisé en pédiatrie.

Exemple :

Attention Solution hypertonique	Chlorure de sodium Na 2 g - 20 mL 10 % 0,1g/mL 1.71 mmol/mL d'ion Na Solution à diluer pour perfusion IV
------------------------------------	---

Il est important de rappeler la nécessité de respecter la disposition des mentions, telle qu'elle est présentée dans l'exemple ci-dessus.

b. Solutions hypertoniques

Pour les solutions hypertoniques, la bande bleue avec l'inscription « attention solution hypertonique » devra être apposée perpendiculairement aux mentions afin qu'elle apparaisse quel que soit le champ de lecture.

c. Cas particulier du KCl

Concernant l'étiquetage du CHLORURE DE POTASSIUM (substance active à risque), il est recommandé d'inscrire les mentions en rouge avec un fond d'étiquetage contrasté (étiquetage papier de préférence).

Exemple :

Attention Solution hypertonique	Chlorure de potassium K 2 g - 20 mL 10 % 0,1g/mL 34.2 mmol/mL d'ion Na Solution à diluer pour perfusion IV
------------------------------------	---

RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX AMPOULES CONTENANT DES SOLUTIONS INJECTABLES DE MEDICAMENTS UTILISES PENDANT L'ANESTHESIE

Dans le cadre du projet de norme ISO (2) instaurant un code couleur pour les étiquettes apposées par l'utilisateur pour les seringues contenant des médicaments utilisés pendant l'anesthésie, il est recommandé que les fabricants souhaitant différencier leurs spécialités adoptent le même code couleur que celui préconisé par la norme ISO, sous forme d'étiquette ou de bande de couleur.

Les recommandations seront actualisées ultérieurement dès que les normes ISO seront officialisées fin janvier 2009.

RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES AUX AMPOULES DE MEDICAMENTS PARTICULIEREMENT A RISQUE

Pour certaines substances actives particulièrement à risque et utilisées dans des situations d'urgence, un système de codification couleur (fond d'étiquette, bandeau, inscription) et une discrimination par des caractères d'accroche ont été déterminés. Cette recommandation s'applique à une liste limitée de substances actives.

a. caractères d'accroche : mettre en majuscules les premières lettres des produits. Il s'agit en particulier de l'adrénaline, de l'atropine et de l'éphédrine :

ADREnaline
ATROPine
EPHEDrine

b. système de codification couleur (fond d'étiquette, bandeau, inscription)

Ce système concerne uniquement l'adrénaline et le chlorure de potassium, et consiste en une couleur d'inscription rouge des mentions de l'étiquetage.

(2) ISO/CD 26825 Étiquettes apposées par l'utilisateur pour seringues contenant des médicaments utilisés pendant l'anesthésie – date objectif de publication : 31-01-2009