

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes - CRIM Rennes

N° 80 NOV-DEC 1998

CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

Dates limites d'utilisation des médicaments

Des questions sur la stabilité des médicaments et, en particulier sur la possibilité de les utiliser après leur date de péremption, sont régulièrement posées aux pharmaciens. Il est donc utile de rappeler quel-ques aspects réglementaires et d'y associer une réflexion sur la date limite d'utilisation des médicaments.

DEFINITION DE LA DATE DE PEREMPTION

La détermination de la date de péremption d'un médicament s'effectue à partir d'études de dégradation accélérée et d'études de stabilité en temps réel. En règle générale, un médicament est déclaré périmé lorsque le titre initial en principe actif a diminué de 10 %^{1,2}. Ce chiffre, défini par un consensus international, peut être abaissé à 5 %, et parfois moins, lorsque les produits de dégradation sont très toxiques (cas des tétracyclines) ou lorsque la marge thérapeutique est étroite (anticancéreux, théophylline, digoxine...)^{3,4,5}.

Les médicaments nouvellement commercialisés ont une date de péremption limitée généralement à 2 ans, même si les études de dégradation accélérée suggèrent une stabilité plus longue. Au delà de cette période, ce sont les études effectuées en temps réel qui peuvent permettre une extension de la durée d'utilisation. Cette durée ne peut excéder 5 ans pour des raisons réglementaires⁶. Ainsi définie, la date de péremption n'indique pas nécessairement que le médicament n'est plus stable après cette période, mais que le médicament est encore utilisable à la date indiquée.

La date limite d'utilisation des spécialités pharmaceutiques doit obligatoirement figurer sur l'emballage extérieur et/ou sur le produit (Article R5143 du CSP). Généralement, cette date n'est formulée qu'en termes de mois et d'années ; par convention, c'est le dernier jour du mois de l'année indiquée qui fait office de date butoir. Dans le cas où cette date est précédée de la mention «à utiliser avant», il faut alors évidemment retenir le premier jour du mois indiqué.

DEGRADATION D'UN MEDICAMENT

La dégradation d'un médicament au cours du temps correspond à une perte de stabilité du principe actif et/ou des excipients ; elle est fonction des

caractéristiques physico-chimiques de ces constituants et des conditions de conservation.

Les principaux processus de dégradation sont l'hydrolyse, l'oxydation et la photodégradation. Par conséquent, les facteurs responsables de la dégradation des médicaments sont l'oxygène, l'eau, la lumière et la température : une augmentation de la température entraîne en particulier une augmentation de la vitesse d'hydrolyse¹ et une accélération des phénomènes d'oxydation³. Pour protéger certains médicaments très sensibles, les fabricants utilisent divers procédés ou adjuvants (conservateurs, dessiccateurs, flacons colorés ou opaques,...).

La dégradation d'un médicament peut conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique et, par-fois, à une formation de produits à l'origine d'effets indésirables ou toxiques³. Cependant, une seule observation de toxicité liée à l'utilisation d'un médicament au-delà de sa date de péremption a été rapportée dans la littérature consultée. Il s'agit d'une lésion du tubule rénal provoquée par l'emploi de tétracycline dégradée^{2,7}.

RESPECT DES CONDITIONS DE STOCKAGE

La date de péremption ne s'applique qu'à un emballage intact, non ouvert, non endommagé et seulement si les conditions de conservation spécifiées par le fabricant ont été respectées^{3,8}. Sans connaître les conditions de stockage, il est difficile de prédire la durée d'efficacité des médicaments⁹. Ainsi, selon les laboratoires, les ampoules de VITAMINE K1 inj sont dégradées en 24 heures hors du réfrigérateur alors que le LACRIGEL® collyre ne doit surtout pas être réfrigéré. Les gélules de CRIXIVAN®, très sensibles à l'humidité, perdent leur activité en moins de 24 heures dans un récipient ouvert, moins de trois jours dans un flacon autre que le conditionnement d'origine qui contient un dessiccateur (silice à une concentration optimale), et un mois après ouverture si on utilise correctement le conditionnement d'origine. Le respect des recommandations des fabricants revêt donc un aspect fondamental (Tableau I).

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, I. NICOLLE, C. BEAUFILS Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES
H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES
Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : C. GHASSIA, Pharmacien C. H. Vannes,
F. LECOMTE, Pharmacien C. H. LAVAL, Pr. G. EDAN, Neurologie CHU Rennes.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. R. HOTEL-DIEU CS 26419 - 2 rue de l'Hôtel-Dieu
35064 RENNES CEDEX ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10

Tableau I : Température de conservation des médicamentsselon la Pharmacopée Française X^e Edition

Congelé ou au congélateur	< - 15°C
Réfrigéré ou au réfrigérateur	+ 2°C à + 8°C
Au frais	+ 8°C à + 15°C
A température ambiante	+ 15°C à + 25°C

Une enquête menée par l'équipe du SAMU de Lille, auprès des laboratoires pharmaceutiques, a montré que les températures extrêmes atteintes dans les ambulances, en été comme en hiver, peuvent avoir un effet néfaste sur les médicaments de l'urgence (Tableau II)^{10, 11}. L'utilisation de valises ou trousse isothermes, mettant à l'abri les médicaments d'éventuelles modifications physico-chimiques, est en conséquence recommandée dans ces véhicules.

Tableau II - Médicaments et températures extrêmes

T°	Médicament	Effet néfaste observé
0°C	SOLUDECADRON®	Précipitation
> 25°C	SOLUMEDROL®	Baisse de concentration
> 30°C	ASPEGIC®	Injection IV ou IM douloureuse (dégradation de l'acétylsalicylate de lysine en ac. acétylsalicylique)
40°C	Bicarbonate de sodium	Dégazage du CO ₂ avec altération du produit

De même, se pose la question de la stabilité de certains curares devant se conserver au réfrigérateur et néanmoins présents dans les chariots d'anesthésie. On constate, en particulier, que les produits les moins souvent utilisés (ex CELOCURINE®), peuvent rester jusqu'à plusieurs mois exposés à une température inappropriée. Des études de stabilité à température ambiante peuvent apporter des précisions sur le risque de dégradation du principe actif (Tableau III).

Tableau III - Stabilité des curares à température ambiante

Curares se conservant au réfrigérateur*	Durée de stabilité à température ambiante
CELOCURINE®	14 jours ^{12, 13}
ESMERON®	12 semaines à l'abri de la lumière**
NIMBEX®	45 jours ¹⁴
PAVULON®	6 mois ^{12, 13}
TRACRIUM®	14 jours ^{12, 13}

* Seuls le MIVACRON® et le NORCURON® se conservent à température ambiante.

** mention figurant, depuis juin 1998, dans le résumé des caractéristiques du produit.

Pour ces produits, on pourrait recommander l'inscription de la date de sortie du réfrigérateur sur une étiquette collante à apposer sur chaque ampoule.

PROBLEME DE CONTAMINATION MICROBIENNE

Une fois ouverts, la durée de conservation de certains produits liquides ou semi-solides, en particulier ceux contenant peu ou pas de conservateurs, (exemple : collyres), sera déterminée, non pas par la dégradation du principe actif, mais par le risque de contamination microbienne³. Il est nécessaire de noter la date d'ouverture du flacon et de le conserver tel que le stipule le fabricant.

Depuis 1992, la monographie "collyres" de la Pharmacopée Française mentionne que la durée de conservation d'un collyre après ouverture "ne dépasse pas 4 semaines, sauf exception justifiée et autorisée". Ce délai ne semble pas encore avoir été pris en compte par tous les laboratoires pharmaceutiques

commercialisant des collyres puisque une grande partie des flacons portent la mention "à utiliser dans les 15 jours"^{15, 16}.

Règles à suivre pour prévenir la contamination d'un collyre

- éviter de toucher avec l'extrémité du compte-gouttes les cils, les paupières, la conjonctive et les sécrétions conjonctivales
- ne pas traiter plusieurs malades avec le même flacon (intérêt des présentations unidoses à l'hôpital ou d'une préparation multidose par patient)
- en cas de plaie traumatique ou chirurgicale du globe oculaire, utiliser une préparation parfaitement stérile ("neuve").

L'effet des ouvertures/fermetures multiples des formes multidoses (flacon pour sirop, pommade) est en général peu étudié. Cependant, à l'exception des formes buvables d'antibiotiques qui ont une durée d'utilisation très brève, il est le plus souvent recommandé de ne pas conserver au delà de 30 jours un flacon qui a été entamé¹⁷.

Il n'existe pas de règle générale définissant la date à laquelle un flacon injectable multidose (héparine, lidocaïne,...) doit être écarté à partir de la première ponction. Il s'agit d'une donnée purement arbitraire. L'attitude consistant à écartier un flacon 24 heures, 1 semaine ou 2 semaines après la ponction initiale repose sur un problème de jugement. Il faut mettre en balance le coût et le risque de contamination microbienne c'est-à-dire l'efficacité des mesures de contrôle des infections hospitalières ou communautaires. A cause de la possibilité de contamination, des recommandations devraient être établies au sein d'une structure hospitalière sur l'utilisation des flacons multidoses, tout en reconnaissant l'aspect empirique de ces directives⁶.

Facteurs susceptibles d'être responsables d'une augmentation du risque de contamination :

- la technique de ponction (manque d'asepsie, injection d'air environnemental dans le flacon)
- le nombre de ponctions
- l'intégrité du joint élastique (dispositif d'étanchéité)
- la durée et les conditions du stockage du flacon entamé
- l'activité antimicrobienne de l'agent bactériostatique
- le médicament lui-même.

Mesures recommandées pour diminuer le risque de contamination microbienne :

- contrôles bactériologiques sur les flacons multidoses
- formation du personnel infirmier et médical à la technique d'asepsie et de ponction, notamment :
 - * noter sur les flacons leur date d'ouverture
 - * souligner l'importance d'écartier un flacon lorsque la technique aseptique n'a pas été respectée
 - * réfrigérer les flacons pour limiter la prolifération bactérienne (sauf si les caractéristiques du médicament le contre-indiquent).

DETERMINATION DE LA DATE DE PEREMPTION DES PREPARATIONS MAGISTRALES

Les activités de préparation consistent en la réalisation de médicaments non disponibles dans l'industrie. Elles doivent être effectuées sous la responsabilité d'un pharmacien et en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (Article L.511-2 du CSP).

En France, les différentes étapes à suivre lors de la détermination de la date de péremption d'une préparation ne sont pas décrites. La mention de cette date n'est d'ailleurs pas obligatoire pour les préparations magistrales. On peut cependant s'appuyer sur les recommandations de l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)^{2,17} :

La date limite d'utilisation doit tenir compte des informations sur la stabilité du produit recueillies dans la littérature (Pharmacopée, notice des spécialités reconditionnées) ou auprès du fabricant du principe actif utilisé.

Si les informations obtenues sont insuffisantes, le pharmacien doit tester lui-même la stabilité de sa préparation et rechercher :

- l'influence de l'air : conditionnement ouvert ou non
- l'influence de la lumière (surtout sur les formes liquides) : flacon teinté ou non
- l'influence de la température : stockage au froid ou à température ambiante
- une éventuelle contamination bactérienne des formes liquides ou des crèmes, pommades ainsi que des formes devant être stériles : ensemencement de milieux appropriés.

Les critères qualitatifs et quantitatifs suivants seront également étudiés en comparaison avec une formule fraîchement préparée :

- examen macroscopique des caractères organoleptiques (limpidité, coloration, odeur),
- pH
- concentration en principe actif : ne tolérer que des écarts inférieurs à 10 % ou 5 % selon les cas.

A partir de ces différents critères et en tenant compte de toutes les conditions de détention et d'utilisation, le pharmacien pourra décider d'une date limite d'utilisation du médicament qu'il vient de fabriquer. On perçoit aisément les difficultés inhérentes au respect de ces principes d'assurance qualité.

Afin de faciliter cette décision, l'ASHP recommande :

- lorsqu'une spécialité commercialisée est déconditionnée et utilisée comme source de principe actif, que la durée de conservation corresponde au maximum à 25 % du temps restant à couvrir jusqu'à la péremption de la spécialité, dans la limite de 6 mois maximum.
- dans les autres cas, il faut prendre la durée du traitement ou au maximum 30 jours.

EVOLUTION DES MODALITES DE CONSERVATION :

REFERENCES

1. NEWTON et MILLER AJHP 1987 ; 44 : 1633-1640.
2. ASHP AJHP 1994 ; 51 : 1441-1448.
3. DAWSON et al. Australian Prescriber 1994 ; 17(2) : 22-24.
4. LAURENCON-COURTEILLE et al. J Pharm Clin 1989 ; 8 : 107-111.
5. PINGUET et al. Lyon Pharmaceutique 1988 ; 39(4) : 219-223.
6. MICROMEDEX Inc 1998 ; DRUGDEX Drug consults.
7. The Medical Letter 1996 ; 18(17) : 73-74.
8. LPH 1997 Editions de Santé.

EXEMPLE DU DEBRIDAT INJECTABLE

Commercialisé depuis près de 30 ans sans indications particulières de modalités de conservation, le Débridat® injectable doit, depuis août 1998, être conservé au réfrigérateur (18).

Cet exemple illustre différents facteurs d'évolutivité des notions de conservation des médicaments :

- l'affinement des techniques d'analyses dont la sensibilité ne cesse de s'améliorer.
- l'amélioration des programmes internes d'Assurance Qualité qui peuvent amener les fabricants à se fixer des limites d'acceptabilité plus exigeantes que celles imposées par les instances réglementaires.
- les effets du contexte de mondialisation, aussi bien de par les aspects commerciaux que de par les actions des multiples organismes de normalisation et d'harmonisation.

En l'occurrence, les conditions de stockage du Débridat® injectable ont été modifiées sans qu'il n'y ait eu de changement de formulation, de conditionnement ou tout autre facteur technique d'explication (suppression de conservateurs, de stabilisants, d'excipients divers...).

Dans ce type d'événements, il est parfois difficile d'obtenir les explications précises nécessaires à la bonne compréhension et l'application des nouvelles données. D'ailleurs, il peut toujours subsister certaines ambiguïtés (ex: signalement des conditions de conservation seulement sur les boîtes mais pas sur chaque unité de prise : Débridat® inj., Sandostatine® inj, Pilocarpine® collyre unidose...).

CONCLUSION

En pratique, face à une spécialité conservée de façon correcte et récemment périmée, la connaissance de la durée de conservation de ce produit est un élément qui pourrait être utile pour apprécier le degré de relativité de sa péremption. On pourrait, en effet, en fonction de sa nécessité, de l'absence d'alternative et du degré d'urgence, concevoir une attitude différente selon que le médicament est réputé, par exemple, se conserver dix huit mois ou cinq ans.

Isabelle NICOLLE
avec la participation de **Céline PANGAULT,**
Interne en Pharmacie

9. FRIMPTER et al. Jama 1963 ; 184 : 111.
10. GOLDSTEIN et al. La Revue des SAMU 1986 ; 4 : 175 - 179.
11. DOUBOVETZKY La Revue Prescrire 1988 ; 8,71 : 50.
12. TRISSEL Handbook on injectable Drugs 8th Ed. ASHP.
13. DALTON-BUNNOW et al. AJHP 1990 ; 47 : 2522-4.
14. XU et al. AJHP 1998 ; 55 : 1037-1041.
15. LA REVUE PRESCRIRE 1994 ; 138 : 150.
16. DICTIONNAIRE VIDAL- OVP 1998. Editions du Vidal.
17. OKEKE et al. AJHP 1997 ; 54 : 1633-1638.
18. Laboratoire PARKE-DAVIS, note Débridat injectable 14/08/98.

Numéro tiré en 2 600 exemplaires.

Merci aux lecteurs extérieurs au C. H.U. de Rennes d'utiliser le bon ci-joint pour (Renouvellement de) souscription 1999.

