

Bulletin de l'ISMP Canada

Volume 9, Numéro 5

Le 31 mai 2009

Confusion entre Prograf et Advagraf

L'ISMP Canada a reçu une déclaration d'incident lié à l'utilisation des médicaments selon laquelle Advagraf (tacrolimus encapsulé à libération prolongée pour administration par voie orale) aurait été remis à un patient au lieu de Prograf (formulation à libération immédiate par voie orale du même médicament). D'autres déclarations de confusion entre Prograf et Advagraf ont été faites récemment au Royaume-Uni^{1,2} et en Europe^{3,4} et font état des répercussions potentielles de tels accidents/incidents. ***D'après ces mises en garde, la confusion entre Prograf et Advagraf a entraîné de graves préjudices, notamment des cas de rejet aigu de greffes d'organes confirmé par biopsie et d'effets toxiques dus à une surexposition.*** Le présent bulletin se veut une alerte aux professionnels de la santé canadiens sur le risque de préjudice grave si ces médicaments étaient interchangés par erreur.

Renseignements généraux

L'utilisation de Prograf a été approuvée au Canada en décembre 1995⁵. Ce produit est indiqué pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les receveurs d'allogreffe hépatique, rénale ou cardiaque et le traitement du rejet réfractaire chez les receveurs d'allogreffe hépatique ou rénale. Il est également indiqué pour le traitement de certains cas de polyarthrite rhumatoïde chez les adultes⁶. L'utilisation d'Advagraf a été approuvée au Canada en octobre 2007⁵, et ce produit a été mis sur le marché en avril 2008⁷. Il est indiqué pour la prophylaxie du rejet d'organe chez les receveurs adultes d'allogreffe rénale⁸. Prograf et Advagraf contiennent tous deux l'immunosuppresseur tacrolimus; cependant, ***Prograf est une formule à libération immédiate, à prendre toutes les 12 heures pour la prévention du rejet des greffes d'organes, tandis qu'Advagraf est une formule à libération prolongée, à prendre toutes les 24 heures***^{6,8}. Le tacrolimus a un indice thérapeutique étroit et possède des paramètres pharmacocinétiques très variables; sa posologie doit être adaptée individuellement selon un suivi thérapeutique précis. Il est impératif de prescrire, de délivrer et de prendre Prograf et Advagraf correctement pour que les concentrations sanguines de tacrolimus restent dans la plage de valeurs thérapeutiques^{6,8}.

Les facteurs suivants peuvent augmenter le risque de confusion entre Prograf et Advagraf: les deux préparations contiennent la même substance (le

tacrolimus); ces deux médicaments sont indiqués à la suite d'une greffe d'organe; ils sont tous les deux offerts sous forme de capsule, aux mêmes teneurs (0,5 mg, 1 mg et 5 mg) et à prendre par voie orale; les noms des produits se ressemblent, tous deux se terminant par « -graf »; ils sont tous deux fabriqués par la même entreprise; et Prograf peut être administré une fois par jour (dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde) plutôt que deux fois par jour, de sorte que la fréquence d'administration ne peut fournir d'indice sur le médicament désiré.

Incident lié à l'utilisation des médicaments déclaré à l'ISMP Canada

Une patiente ayant subi une greffe de rein devait renouveler son ordonnance de Prograf à 1 mg toutes les 12 heures. Sa pharmacie communautaire lui a remis Advagraf à 1 mg à prendre deux fois par jour. Heureusement, la patiente a remarqué que les capsules du flacon qu'elle avait reçu étaient différentes de celles qui lui avaient été prescrites auparavant. Elle a communiqué avec les responsables de son programme de greffe d'organe, et il a été déterminé qu'Advagraf lui avait été remis au lieu de Prograf.

Facteurs contributifs

Les facteurs suivants ont été déterminés comme causes sous-jacentes potentielles de cette confusion :

- Le pharmacien communautaire a cru qu'Advagraf était interchangeable avec Prograf sur le plan thérapeutique.
- Le nom Advagraf n'a pas donné à penser au pharmacien qu'il s'agissait d'un produit à libération prolongée.
- Le pharmacien n'avait pas eu connaissance de la mise en marché d'une autre préparation de tacrolimus (c.-à-d. Advagraf).

Déclaration d'accidents/incidents liés à l'utilisation des médicaments à l'échelle internationale

L'ISMP Canada a revu 33 accidents/incidents liés à l'utilisation des médicaments concernant ces deux produits qui ont fait l'objet de déclarations à l'échelle internationale. Dans la plupart des cas, la confusion entre Prograf et Advagraf est survenue au moment de la prescription et(ou) de la délivrance du médicament. Des sources d'erreur communes ont été tirées de ces déclarations :

- Les professionnels de la santé ont cru que Prograf et Advagraf étaient complètement interchangeables, dose pour dose.
- Les ordonnances étaient rédigées avec la dénomination commune « tacrolimus » sans le nom de marque, ce qui a entraîné une mésinterprétation au moment de la délivrance du médicament.
- Certains systèmes informatiques des pharmacies classent ces médicaments par la dénomination commune tacrolimus, ce qui place Prograf et Advagraf sur le même écran.
- Un grand nombre d'erreurs ont été perçues par les patients, qui ont remarqué que les capsules étaient différentes et sont allés voir un professionnel de la santé.
- Prograf est administré toutes les 12 heures dans la prévention du rejet d'organe (et est administré une fois par jour dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde). Advagraf, par ailleurs, est administré toutes les 24 heures dans la prévention du rejet d'organe.

- Inclure le nom de marque tout au long du processus d'utilisation du médicament.
- Faire participer les patients (et, le cas échéant, les membres de la famille) au processus d'utilisation des médicaments. Informer les patients du risque de confusion.
- Inciter les patients à poser des questions s'ils remarquent que l'apparence ou l'emballage du médicament a changé sans raison. Envisager d'ajouter des renseignements sur ce risque de confusion dans tous les documents d'information sur ces médicaments fournis aux patients.
- Diffuser le présent bulletin à grande échelle pour avertir les professionnels de la santé de ce risque de confusion et avoir l'occasion de mettre en place des mesures proactives afin de prévenir de semblables incidents/accidents à l'avenir.

Recommandations

Voici quelques recommandations :

- Ajouter un descriptif clair à Prograf (p. ex., « libération IMMÉDIATE ») et à Advagraf (p. ex., « libération PROLONGÉE ») apparaissant quelle que soit la tâche utilisée, y compris sur les écrans de sélection des médicaments des systèmes de prescription et de délivrance de médicaments et dans les lieux d'entreposage.
- Envisager de créer une alerte automatique dans les systèmes informatiques d'entrée des ordonnances en pharmacie et les prescripteurs électroniques, comprenant des renseignements comme ceux qui suivent :
 - Prograf et Advagraf **NE** sont **PAS** interchangeables – le remplacement chez un patient d'un médicament par un autre doit se faire sous la supervision d'un spécialiste des greffes.

L'ISMP Canada a informé Santé Canada de la déclaration d'incident reçue et des renseignements mentionnés dans le présent bulletin. Astellas Pharma Canada Inc., le fabricant de Prograf et d'Advagraf, est au courant de ces problèmes et accepte que l'ISMP Canada transmette les renseignements contenus dans le présent bulletin. Astellas Pharma Canada Inc. travaille à mettre en œuvre diverses mesures visant à réduire le risque de confusion entre Prograf et Advagraf.

Remerciements

L'ISMP Canada est reconnaissant de la révision experte de ce bulletin par (en ordre alphabétique) :

Patti Cornish RPh BScPhm, *Service de sécurité des patients, Sunnybrook Health Sciences Centre*; Jennifer Harrison BScPhm MSc, *Pharmacy Clinical Site Leader, University Health Network*; Nicola Rosaasen, BSc, pharmacienne, *Saskatchewan Transplant Program*; Jeffrey Schiff MD FRCP(C), *Multi-organ Transplant Program, Hôpital général de Toronto*; John W. Senders PhD, professeur émérite, *Université de Toronto*; Anita Wong BScPharm, *Rexall Outpatient Pharmacy, University of Alberta Hospital*, et Ken Wou BSc (Pharm), consultant en pharmacie.

Références

1. Tacrolimus (Advagraf and Prograf): risk of serious medication errors. Drug Saf Update. Janvier 2009 [cité le 4 avril 2009];2(6):4-5. Accessible à : http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=GET_FILE&dDocName=CON035990&RevisionSelectionMethod=Latest
2. Woywodt A, Delargy M, Thain Z. Different preparations of tacrolimus and medication errors [letter]. *Am J Transplant.* 2008 [cité le 4 avril 2009];8:1962. Accessible à : http://www.alexander-woywodt.com/fileadmin/www.alexander-woywodt.com/papers/letter_AJT.pdf
3. Advagraf: procedural steps taken and scientific information after the authorisation. London (UK): European Medicines Agency; 2009 [cité le 7 avril 2009]. p 1. Accessible à : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/advagraf/H-712-en8.pdf>
4. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Déclaration mensuelle de la réunion plénière de novembre 2008. London (UK): European Medicines Agency; 27 novembre 2008 [cité le 7 avril 2009]. p 3. Accessible à : <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/61207408en.pdf>
5. Santé Canada, Médicaments et produits de santé. Base de données des avis de conformité. Ottawa (ON): Santé Canada; [cité le 6 avril 2009]. Accessible à : <http://205.193.93.51/NocWeb/SwitchLanguageServlet?formname=nocqrye.js> Termes de recherche utilisés : Prograf et Advagraf.
6. Immunologie – Prograf [monographie du produit]. Markham (ON): Astellas Pharma Canada Inc.; révisée le 27 octobre 2006 [cité le 6 avril 2009]. Accessible à : http://www.astellas.com/ca/fr/immunology_prograf.html

7. [AdvagrafMC \(Tacrolimus encapsulé à libération prolongée\) est maintenant disponible au Canada à l'intention des patients recevant une greffe de rein](#) [communiqué de presse]. Markham (ON); Astellas Pharma Canada Inc.; 14 avril 2008 [cité le 7 avril 2009]. Accessible à : http://www.astellas.com/ca/en/press_releases_14.html
8. Immunologie – Advagraf [monographie du produit]. Markham (ON); Astellas Pharma Canada Inc.; 9 octobre 2007 [cité le 6 avril 2009]. Accessible à : http://www.astellas.com/ca/fr/immunology_prograf.htm

© 2009 Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada.

ISMP Canada autorise aux abonnés d'utiliser le matériel contenu dans ses bulletins dans le cadre de bulletins ou d'autres communications internes seulement. Toute autre reproduction de quelque façon que ce soit est interdite sans l'autorisation écrite d'ISMP Canada.

L'ISMP Canada est un organisme canadien qui recueille les déclarations volontaires d'incidents et d'accidents liés à l'utilisation de médicaments et qui a été fondé pour partager les expériences liées aux erreurs de médication. Notre but est de mettre en œuvre des stratégies de prévention et des mesures de sécurité afin de diminuer le risque d'accident préjudiciable et de promouvoir l'utilisation sécuritaire des médicaments dans le milieu de la santé.

Pour déclarer un incident ou un accident lié à la médication à l'ISMP Canada, vous pouvez (1) Visiter notre site Web, à l'adresse http://www.ismp-canada.org/err_report.htm, ou (2) Nous téléphoner : 416-733-3131 ou au numéro sans frais : 1-866-544-7672.

Vous pouvez également communiquer avec l'Institut par courriel : cmirps@ismp-canada.org. L'ISMP s'engage à la confidentialité et à la sécurité de tous les renseignements reçus et respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans ses publications.

Un partenaire clé du Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux