AGEPS
AP-HP

AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

7 rue du Fer à Moulin – B.P. 09
75221 Paris Cedex 05
Standard : 01 46 69 13 13

13 rue Lavoisier
92023 Nanterre Cedex
Standard : 01 46 69 13 13

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP

LE PHARMACIEN RESPONSABLE

Dr Claude BERNARD
Pharmacien des Hôpitaux

Ligne directe : **01 46 69 92 38**
Télécopie : **01 46 69 13 01**

claude.bernard@aphp.fr

CLB-CNG-23-003

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Paris, le 17 janvier 2023

INFORMATION A L'ATTENTION DES PHARMACIENS DES HÔPITAUX

Envoi par courrier électronique uniquement

Objet : contingentement du LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V), solution pour perfusion, flacon de 250 mL

Chère Consœur, Cher Confrère,

En raison d'un risque de rupture de stock, nous vous informons de la mise en place d'une distribution contingentée de la préparation hospitalière :

LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V)
solution pour perfusion
Flacon de 250 mL
Code AGEPS 7140784 ; Code SAP : 10246141
Code d'Identification des Préparations Hospitalières CIPH : 76856591

Ce risque de rupture, qui a fait l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM, est lié à une non-conformité du lot précédemment fabriqué. Par conséquent, le lot actuellement en cours de distribution (lot 22F009 EXP 30/09/2023) fait l'objet d'une distribution contingentée.
En effet, cette préparation est utilisée dans trois indications :

1) comme antidote aux intoxications médicamenteuses, aux antidépresseurs tricycliques notamment ;
2) comme apport de sodium sans apport de chlorure dans les mélanges de nutrition parentérale préparés en pharmacie ;
3) comme solution de remplissage vasculaire en réanimation.

Il existe sur le marché deux spécialités de bicarbonate de sodium 8,4 % pouvant être utilisées comme alternative pour l'usage comme antidote. Pour plus d'informations, nous vous remercions de consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit de ces spécialités.

Ainsi nous vous demandons d'utiliser les spécialités de bicarbonate de sodium 8,4 % pour l'usage comme antidote et de **réserver le LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V) pour les utilisations en nutrition parentérale et en réanimation exclusivement**.

Toutefois, nous vous rappelons la nécessité d'informer les prescripteurs de la présence d'aluminium dans cette préparation LACTATE DE SODIUM AP-HP pour envisager d'éventuelles alternatives pour la formulation de la nutrition parentérale de leurs patients.

Nous vous informerons dès qu'un nouveau lot sera mis à disposition.

Nous vous remercions de bien vouloir relayer cette information au sein de votre établissement et restons à votre disposition pour toute question.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments, contactez-nous :
☎ : 01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

Nous vous prions de nous excuser pour la gêne occasionnée et de croire, Chère Consœur, Cher Confrère, à l'expression de nos confraternelles salutations.

Claude BERNARD
Pharmacien Responsable

AGEPS
AP-HP

AGENCE GÉNÉRALE
DES ÉQUIPEMENTS
ET PRODUITS DE SANTÉ

7 rue du Fer à Moulin – B.P. 09
75221 Paris Cedex 05
Standard : 01 46 69 13 13

13 rue Lavoisier
92023 Nanterre Cedex
Standard : 01 46 69 13 13

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE
DE L'AP-HP

LE PHARMACIEN RESPONSABLE

Dr Claude BERNARD
Pharmacien des Hôpitaux

Ligne directe : 01 46 69 92 38
Télécopie : 01 46 69 13 01

claude.bernard@aphp.fr

CLB-CNG-MPB 22-025

Paris, le 05 avril 2022

INFORMATION A L'ATTENTION DES PHARMACIENS DES HOPITAUX

Objet : LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V), solution pour perfusion
Envoi par courrier électronique uniquement

Chère Consœur, Cher confrère,

Vous commandez auprès de notre établissement la préparation hospitalière :
LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V),
solution pour perfusion, flacon de 250 mL
Code d'Identification des Préparations Hospitalières CIPH 76856591

Trois utilisations thérapeutiques sont actuellement déclarées à l'ANSM :
1) Apport de sodium en nutrition parentérale pour un apport de sodium sans apport de chlorure [préparation destinée à fabriquer d'autres préparations]
2) Antidote à certaines intoxications médicamenteuses
3) Solution de remplissage vasculaire en réanimation

Comme l'étiquetage et notre fiche d'utilisation thérapeutique l'indiquent depuis 2015, la solution de LACTATE DE SODIUM AP-HP **contient de l'aluminium**.
Bien qu'il n'y ait pas de consensus international établi, il est admis qu'un apport parentéral d'aluminium **dépassant 4 à 5 microgrammes/kg/jour constitue un seuil de risque pour les malades ayant une fonction rénale altérée, incluant les nouveau-nés prématurés. Dans la population pédiatrique, ce seuil de toxicité peut atteindre 1 à 2 microgrammes/kg/jour**.
Or, une enquête menée auprès d'un nombre significatif d'utilisateurs du LACTATE DE SODIUM AP-HP a montré que sa durée d'administration pouvait être de plusieurs semaines, voire mois.

Les résultats de cette enquête nous conduisent à rappeler qu'**il est recommandé de tenir compte de la présence d'aluminium**.
L'évaluation du rapport bénéfices-risques ne peut se faire qu'individuellement, pour chaque malade, en tenant compte de :

- **la situation clinique** : âge, état de la fonction rénale,
- **la quantité d'aluminium apportée** par la solution de lactate de sodium AP-HP 11,2 % (m/V). Celle-ci est inférieure à 1,7 microgrammes/mL (1,7 mg/L), cette teneur étant la valeur maximale observée à la péremption dans les conditions de conservation préconisées.
- le cas échéant, et notamment lors de nutrition parentérale, l'existence **d'autres sources de contamination par l'aluminium**, notamment les sels de calcium et de phosphates inorganiques,
- **la durée d'exposition** à cette source d'aluminium,
- **les alternatives éventuelles** :
  - **pour la nutrition parentérale** :
    - remplacement total ou partiel du lactate de sodium par du chlorure de sodium ; dans nos solutions pour perfusion de Chlorure de sodium AP-HP 20 % (m/V) et Chlorure de sodium AP-HP 7,5 % (m/V), la teneur en aluminium est inférieure à la limite de détection ;
    - possibilité de prescrire des poches de nutrition parentérale ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) – Privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication est une recommandation de l'IGAS dans son rapport n°2014-168R de janvier 2015 « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique ».
  - **pour l'usage antidote** : deux spécialités commercialisées contenant du bicarbonate de sodium 8,4 % peuvent être utilisées en alternative :
    - BICARBONATE DE SODIUM B.BRAUN 8,4 %, solution pour perfusion en ampoule ou flacon
    - BICARBONATE DE SODIUM RENAUDIN 8,4 %, solution injectable en ampoule

- **pour l'usage comme solution de remplissage vasculaire** : les utilisations connues constituent des situations de défaillance vitale et correspondent à un usage limité dans le temps, le recours à l'utilisation de lactate de sodium est à évaluer par le prescripteur au regard de la balance bénéfices/risques.

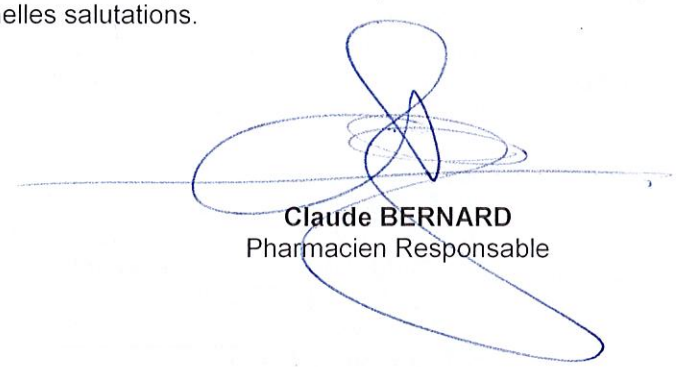
Nous vous remercions de rappeler aux prescripteurs de votre établissement ces recommandations de bon usage.

A cet effet, la dernière édition de notre fiche d'utilisation thérapeutique, avec une annexe relative à la présence d'aluminium, est jointe à ce courrier.

Vous pouvez également la retrouver sur notre site internet http://etabpharma-ageps.aphp.fr/fiches-dutilisation-therapeutique/.

Nous restons à votre disposition pour toute question ; nous sommes joignables :
☎ : 01 46 69 90 63 ou **infomed.pv@aphp.fr**

Nous vous prions de croire, Chère Consœur, Cher confrère à l'expression de nos confraternelles salutations.



Claude BERNARD
Pharmacien Responsable

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

AGEPS

7, rue du fer à Moulin - B.P. 09
75221 PARIS Cedex 05
Standard : 01 46 69 13 13

13, rue Lavoisier
92023 NANTERRE Cedex
Standard : 01 46 69 13 13

Paris, le 15 juillet 2019

INFORMATION A L'ATTENTION DES PHARMACIENS DES HOPITAUX

Objet : Modification de l'étiquetage
LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V)
Solution pour perfusion
Flacon de 250 mL
code AGEPS 7140784

Chère Consœur, Cher Confrère,

Vous commandez auprès de notre établissement la préparation hospitalière suivante :

LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V)
Solution pour perfusion
Apports :
Sodium = 999 mmol/L = 23 g/L
Lactate = 999 mmol/L = 89 g/L

Suite au courrier FC-MPB-JMA-MCH 19-019 du 28 mars 2019, l'étiquetage du conditionnement primaire (flacon) et du carton de regroupement est modifié.
A partir du lot **19F030**, nouveau lot distribué, l'étiquetage mentionne désormais l'inscription sur la liste I des substances vénéneuses (préparation contenant du sodium administré par voie injectable) de cette préparation hospitalière.

Les utilisations thérapeutiques déclarées à l'ANSM sont les suivantes :
- Apport de sodium en nutrition parentérale (solution utilisée pour fabriquer des mélanges de nutrition parentérale) pour un apport de sodium sans apport de chlorure,
- Antidote aux intoxications médicamenteuses (aux antidépresseurs tricycliques notamment),
- Solution de remplissage vasculaire en réanimation.

Nous vous remercions de bien vouloir transmettre cette information aux collègues concernés et restons à votre disposition pour toute question.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments, contactez-nous :
01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

Nous vous prions de bien vouloir croire, Chère Consœur, Cher Confrère, à l'expression de nos confraternelles salutations.

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP

LE PHARMACIEN RESPONSABLE

Dr Françoise COURTEILLE
Pharmacien des Hôpitaux

Ligne directe : 01 46 69 14 98
Secrétariat : 01 46 69 15 42/12 88
Télécopie : 01 46 69 15 24

francoise.courteille@eps.aphp.fr

FC-RR 19-052

Françoise COURTEILLE
Pharmacien Responsable

Information relative à la collecte et au traitement des données personnelles ou professionnelles par le DARPeM, AGEPS, AP-HP
Nous sommes susceptibles de collecter des données vous concernant lorsque vous interagissez avec notre département (DARPeM).
Ces données sont enregistrées par le DARPeM dans un fichier informatisé. Elles sont ensuite utilisées et exploitées **dans le cadre de l'activité d'information médicale** du DARPeM. L'accès à ces données est strictement limité au personnel du DARPeM. Nous nous engageons à ne pas les vendre, louer, céder ni donner accès à des tiers sans votre consentement préalable, à moins d'y être contraints en raison d'un motif légitime (obligation réglementaire ou légale, lutte contre la fraude ou l'abus, etc.).
Vos données seront conservées pendant la durée la plus courte possible, nécessaire à la réalisation de l'objectif de la collecte, sauf si une durée de conservation plus longue est requise par la loi.

Conformément à la loi « informatique et libertés» du 6 janvier 1978 modifiée et au Règlement européen n°2016/679/UE du 27 avril 2016 (applicable dès le 25 mai 2018), vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité et d'effacement de vos données ou encore de limitation du traitement. Vous pouvez également vous opposer au traitement des données vous concernant. Il vous est possible d'exercer vos droits en contactant le secrétariat du DARPeM par téléphone au + 33 1 46 69 92 25 ou par mail à infomed.pv@aphp.fr. Si la réponse que vous avez reçue ne vous satisfait pas, vous bénéficiez du droit de transmettre votre réclamation à l'autorité appropriée dans votre juridiction.

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

AGENCE GÉNÉRALE DES ÉQUIPEMENTS ET PRODUITS DE SANTÉ

AGEPS

7, rue du fer à Moulin - B.P. 09
75221 PARIS Cedex 05
Standard : 01 46 69 13 13

13, rue Lavoisier
92023 NANTERRE Cedex
Standard : 01 46 69 13 13

Paris, le 28 mars 2019

INFORMATION A L'ATTENTION DES PHARMACIENS DES HOPITAUX

Objet : Inscription du chlorure de sodium administré par voie injectable sur liste I des substances vénéneuses

Chère Consœur, Cher Confrère,

Vous commandez auprès de notre établissement l'une ou l'autre des quatre préparations hospitalières suivantes :

CHLORURE DE SODIUM AP-HP 7,5 % (m/V), solution pour perfusion
code AGEPS 7141114

CHLORURE DE SODIUM AP-HP 20 % (m/V), solution à diluer pour perfusion
code AGEPS 7140773

CHLORURE DE SODIUM AP-HP 30 % (m/V), solution stérile réservée au traitement local des kystes hydatiques
code AGEPS 7141897

LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V), solution pour perfusion
code AGEPS 7140784

Depuis l'arrêté du 14 mai 2018 paru au journal officiel le 18 mai 2018, le chlorure de sodium est classé sur la liste I des substances vénéneuses lorsqu'il est administré par voie injectable. Nous avons décidé d'appliquer cette disposition, par analogie, au lactate de sodium administré par voie injectable dont il n'existe à ce jour aucune spécialité avec AMM.

L'étiquetage de ces préparations sera modifié avec ajout du cadre et de la bande rouges portant la mention 'Respecter les doses prescrites' ainsi que de la mention 'Liste I - Uniquement sur ordonnance'. Compte tenu de nos contraintes de production, ces modifications ne seront effectives que sur les prochains lots fabriqués d'ici la fin de l'année. Dans l'attente, nous attirons votre attention sur ce changement réglementaire et ses impacts pour le stockage et le circuit de délivrance de ces médicaments.

Les fiches d'utilisation thérapeutique de ces préparations ont été mises à jour. Si vous souhaitez les recevoir, nous vous invitons à nous adresser une demande par courrier électronique à : infomed.pv@aphp.fr.
L'information a par ailleurs été mise à jour sur la base Thériaque®.

Nous vous remercions de bien vouloir transmettre cette information aux collègues concernés et restons à votre disposition pour toute question.

Pour toute demande d'information sur nos médicaments, contactez-nous :
01 46 69 90 63 ou infomed.pv@aphp.fr

Nous vous prions de bien vouloir croire, Chère Consœur, Cher Confrère, à l'expression de nos confraternelles salutations.

Françoise COURTEILLE
Pharmacien Responsable

03/04/19

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE DE L'AP-HP

LE PHARMACIEN RESPONSABLE

Dr Françoise COURTEILLE
Pharmacien des Hôpitaux

Ligne directe : 01 46 69 14 98
Secrétariat : 01 46 69 15 42/12 88
Télécopie : 01 46 69 15 24

francoise.courteille@eps.aphp.fr

FC-MPB-JMA-MCH 19-019

ANNEXE

Risques associés à la teneur en aluminium observée dans la solution LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V) lorsque cette préparation est utilisée pour la réalisation de mélanges de nutrition parentérale
(apport de sodium, sans apport de chlorure, dans les mélanges de nutrition parentérale)

Les analyses d'interactions contenant-contenu entreprises par l'EP de l'AP-HP pour ses différentes solutions injectables conditionnées en ampoules ou flacons de verre, ont mis en évidence que la solution pour perfusion LACTATE DE SODIUM AP-HP 11,2 % (m/V) contient de l'aluminium à une teneur significative au regard d'un risque de toxicité lors d'un usage pour administration parentérale prolongée et notamment chez des patients à fonction rénale altérée ou immature.

Le risque de toxicité par apport d'aluminium, initialement mis en évidence pour les solutés de dialyse de grand volume utilisés en chronique, suscite de nouvelles investigations pour les solutions utilisées en nutrition parentérale, et notamment dans le domaine pédiatrique compte tenu des facteurs de comorbidité. Quelques éléments d'information et de réflexion sur ce risque sont résumés ci-après.

Les données dont nous disposons à ce jour sur un nombre limité de lots de solutions de Lactate de sodium 11,2 % (m/V) étudiés au cours du temps montrent que la présence d'aluminium dans la solution est attestée à la libération des lots de solution à un niveau de l'ordre de 0,3 à 0,4 microgrammes d'Al/mL. La concentration en aluminium à libération provient majoritairement de l'interaction entre la solution de lactate de sodium et le verre lors de la stérilisation à la chaleur, interaction qui se poursuit au cours du temps à température ambiante, mais selon une cinétique moindre, qui est elle-même fonction de la température de conservation.
Enfin, les publications rappellent aussi que les malades peuvent être exposés à d'autres sources d'aluminium, notamment les solutions de gluconate de calcium et de phosphates inorganiques, les solutions concentrées de glucose conditionnées en flacons de verre et les dispositifs d'administration.

Différents travaux internationaux concluent à des zones de risque de toxicité en fonction de l'apport quotidien en aluminium par la voie parentérale. Bien qu'il n'y ait pas de consensus international établi, **il est admis qu'un apport parentéral dépassant 4 à 5 microgrammes/kg/jour constitue un seuil de risque pour les malades ayant une fonction rénale altérée, notamment les nouveau-nés prématurés, les insuffisants rénaux, les malades âgés, les femmes enceintes, les malades atteints de brûlures**[1,2,3]**.** La toxicité porte sur le SNC et le squelette. Dans le code fédéral américain, il est indiqué qu'une accumulation tissulaire pourrait se produire à des niveaux d'administration même inférieurs à ce seuil de 4 à 5 microgrammes/kg/jour. Dans la littérature médicale, certains auteurs considèrent que, chez le nouveau-né prématuré, une quantité même inférieure à 2 microgrammes /kg/jour peut être toxique[2].

Compte tenu de ces différents éléments de connaissance quant à l'apport d'aluminium par la solution de lactate de sodium et des évaluations de risque proposées au niveau international, **il est recommandé de tenir compte de la présence d'aluminium lors de la prescription et de la fabrication des mélanges de nutrition parentérale en fonction des différents constituants susceptibles d'apporter de l'aluminium en quantité significative.**
Il n'est pas possible actuellement de proposer une évaluation générale du rapport bénéfices-risques des solutions de nutrition parentérale contenant du lactate de sodium. Cette évaluation ne peut se faire qu'individuellement, pour chaque malade, en tenant compte de :

- la situation clinique : âge, état de la fonction rénale,
- la quantité d'aluminium apportée par la solution de lactate de sodium AP-HP 11,2 % (m/V). Celle-ci **est inférieure à 1,7 microgrammes/mL** (cette concentration est la valeur maximale observée à la péremption fixée à dix-huit mois).
- la durée d'exposition à cette source d'aluminium,
- les alternatives éventuelles :
  - remplacement total ou partiel du lactate de sodium par du chlorure de sodium ; à titre informatif, dans nos solutions pour perfusion de Chlorure de sodium AP-HP 20 % (m/V) et Chlorure de sodium AP-HP 7,5 % (m/V), la teneur en aluminium est inférieure à la limite de détection ;
  - possibilité de prescrire des poches de nutrition parentérale ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) – Privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication est une recommandation de l'IGAS dans son rapport n°2014-168R de janvier 2015 « Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique ».

1. FDA - CFR - Code of Federal Regulations Title 21.

2. Hernandez-Sanchez A *et al*. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2013;67, 230-8.

3. Corkins MR. Aluminium Effects in Infants and Children. AAP Committee on nutrition. Pediatrics 2019;144(6):e20193148.