

Bonnes pratiques de préparation

Sommaire

Sommaire	3
Glossaire	8
Partie I - Généralités	17
Chapitre 1 - Préparation	18
1.1. Principes et généralités :	18
1.2. Matières premières à usage pharmaceutique et articles de conditionnement :	20
1.3. Opérations de préparation	24
1.4. Opérations de conditionnement	26
1.5. Préparations terminées	27
Chapitre 2 - Contrôles	29
2.1. Généralités	29
2.2. Exigences fondamentales	29
2.3. Organisation	30
Chapitre 3 - Gestion de la qualité et Documentation	34
3.1. Principes	34
3.2. Systèmes informatisés	35
3.3. Maîtrise des documents	36
3.4. Documents nécessaires	37
3.5. Archivage des documents	40
Chapitre 4 - Gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots	42
4.1. Gestion des anomalies	42
4.2. Préparations retournées	42
4.3. Réclamations – Rappel des préparations	42
4.4. Effets indésirables	42
Chapitre 5 - Conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et du transport	
5.1. Dispositions générales	44
5.2. Sous-traitance des préparations	44
5.3. Sous-traitance des contrôles	45
5.4. Sous-traitance des transports	45
Partie II - Lignes directrices particulières communes aux officines de pharmacie et aux pharmacies à usage intérieur	46
Chapitre 6 - Préparations de médicaments stériles	47
6.1. Principes	47
6.2. Procédés de préparation	47
6.3. Niveaux de risques	49
6.4. Locaux et équipements	50
6.5. Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement	54
6.6. Personnel	55
6.7. Préparation	56
6.8. Contrôle de qualité	57
Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement	58
7.1. Principes	58
7.2. Personnel	58

7.3. Locaux	59
7.4. Matériels	60
7.5. Préparation	60
7.6. Conditionnement	61
7.7. Etiquetage	61
7.8. Contrôle	61
7.9. Transport des préparations de produits à risque	61
7.10. Rejets et déchets	61
7.11. Gestion des anomalies et des réclamations	62
7.12. Documents	62
Partie III - Lignes directrices spécifiques aux pharmacies à usage intérieur	63
Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux	64
8.1. Principes	64
Chapitre 9 - Préparations de médicaments radiopharmaceutiques	67
9.1. Principes	67
9.2. Personnel	67
9.3. Locaux et équipements	68
9.4. Matériels	70
9.5. Préparation	70
9.6. Contrôle des préparations terminées	70
9.7. Dossier de lot de la préparation	71
9.8. Libération	71
9.9. Stockage et transfert des préparations radiopharmaceutiques	72
9.10. Gestion des déchets radioactifs	72
9.11. Gestion des anomalies et des réclamations	72
Partie IV - Annexes	73
Annexe A - Contenu des Documents	74
Annexe B - Liste non exhaustive de Situations Difficiles d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées	78

Préambule

L'article L. 5121-5 du code de la santé publique (CSP) dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments.

Le présent guide expose les principes des bonnes pratiques de préparation (BPP), qui s'appliquent à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) dûment autorisée ou dans les officines de pharmacie conformément aux textes en vigueur (articles L. 5121-1, L. 5125-1, L. 5125-1-1, L.5126-1, L. 5126-2, L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-8 et R. 5126-9 du CSP). Ces bonnes pratiques de préparation s'appliquent aussi aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris la préparation des médicaments expérimentaux.

Ce guide ne s'applique pas aux autres produits de santé définis à l'article L.5311-1 du CSP.

Il ne s'applique pas non plus au déconditionnement de spécialités pharmaceutiques en vue de leur répartition pour une aide à l'administration des médicaments aux patients (en particulier s'agissant de la constitution de semainiers)¹.

Les préparations réalisées en séries relèvent d'une échelle industrielle faisant intervenir un processus industriel au sens de l'article L. 5121-8 du CSP et doivent, par conséquent, répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments en vigueur (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication) et, le cas échéant, faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP. Le guide de Bonnes Pratiques de Préparation concerne les préparations hospitalières et officinales réalisées en petites séries et destinées à un ou plusieurs malades en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament soumis à AMM. Ces préparations réalisées en petites séries peuvent être effectuées si un système d'assurance de la qualité a été mis en place dans le cadre du présent guide et pour des échelles de production compatibles avec les moyens humains et techniques dont ces pharmacies disposent. Le seuil maximal de production des préparations réalisées en petites séries, dans les conditions du présent guide, est fixé à 300 unités galéniques par lot.

Le terme « pharmacien » utilisé dans ce guide fait référence au pharmacien titulaire d'une officine de pharmacie et au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur ainsi qu'au(x) pharmacien(s) qui en ont reçu et accepté délégation pour certaines activités désignées.

1- Champ d'application des bonnes pratiques de préparation :

a) Aux PUI :

Les missions des pharmacies à usage intérieur comportent notamment la préparation, le contrôle et l'approvisionnement des médicaments, conformément à l'article L.5126-5 du code de la santé publique.

Outre les bonnes pratiques du présent guide qui s'appliquent aux préparations, les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (article R. 5126-14 du CSP et arrêté du 22 juin 2001, BOMES n° 2001-BOS 2 bis) auxquelles sont soumises les PUI, s'appliquent également.

¹ Article 40, alinéa 2, de la Directive Européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Toutes les dispositions du présent guide sont applicables aux préparations réalisées dans les pharmacies à usage intérieur. La réalisation des préparations hospitalières, des préparations de médicaments expérimentaux, des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, fait l'objet d'autorisations spécifiques et préalables, conformément aux textes en vigueur.

b) Aux officines de pharmacie :

Les missions des officines de pharmacie comportent l'exécution des préparations magistrales ou officinales, conformément à l'article L. 5125-1 du CSP.

Les officines de pharmacie doivent fonctionner avec les personnels compétents, répondant aux exigences de diplômes et de formation continue requises par les textes en vigueur. Les conditions d'installation des officines de pharmacie doivent être conformes aux dispositions des articles R. 5125-9 et R. 5125-10 du CSP et adaptées aux formes pharmaceutiques préparées pour permettre le respect des présentes bonnes pratiques.

Les préparations stériles et les préparations dangereuses, mentionnées à l'article L. 5132-2 du CSP, réalisées en officines de pharmacie, ne pourront être effectuées qu'après obtention préalable de l'autorisation prévue à l'article L. 5125-1-1¹ et dans le strict respect du présent texte.

Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques ne sont pas autorisées en officines de pharmacie (cf. article L. 5125-1-1 du CSP).

2- Pharmacovigilance / Effets indésirables :

Les dispositions relatives à la pharmacovigilance définies aux articles L.5121-20 13°, L.5126-5 et R.5121-150 à R.5121-154 et R.5121-170 du CSP et le cas échéant, les dispositions législatives et réglementaires relatives à la gestion des événements et effets indésirables dans le cadre des recherches biomédicales² s'appliquent aux préparations réalisées dans les Officines de Pharmacie, dans les Etablissements de Santé, les Etablissements Médico-sociaux et dans tout Etablissement disposant d'une PUI.

3- Responsabilités :

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation quelle qu'elle soit en fonction des critères de faisabilité définis au chapitre 3.1.2.1. Dans le cas des préparations magistrales et hospitalières, il peut éventuellement proposer au prescripteur, selon les indications de la préparation, des modifications pour une optimisation de la formule. En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation.

Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation qu'en cas d'impossibilité découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est dangereuse ou non conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques, ou par défaut de moyens techniques adaptés. Dans ce dernier cas, la sous-traitance peut être envisagée entre établissements autorisés, dans les conditions et limites définies par les textes en vigueur³, moyennant la définition du partage des responsabilités qu'elle implique entre les parties concernées.

¹ En considérant aussi les dispositions de l'article 38-III de la Loi 2007-248 du 26 février 2007 (JO 27 février 2007).

² Articles L.1123-10, R. 1123-38 et suivants du CSP.

³ Cf. Article L. 5121-1 1° du CSP pour les préparations magistrales et articles L. 5126-2 et L. 5126-3 du CSP pour les préparations magistrales et hospitalières.

Glossaire

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans le présent guide. Ces termes peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

Acte de préparation	Terme désignant toutes les opérations de préparation et de conditionnement (y compris étiquetage et ré-étiquetage).
Activité radioactive	L'activité A d'une quantité d'un radionucléide à un état énergétique déterminé et à un moment donné est le quotient de dN par dt , où dN est le nombre probable de transitions nucléaires spontanées avec émission d'un rayonnement ionisant à partir de cet état énergétique dans l'intervalle de temps dt . De façon plus simple, l'activité radioactive peut être définie comme le quotient du nombre de transformations nucléaires spontanées qui se produisent dans une quantité d'un radionucléide pendant un certain temps, par ce temps. Dans le système international (SI), l'unité d'activité d'une source radioactive est le becquerel (Bq). Le curie est une unité hors SI.
Article de conditionnement	Tout élément utilisé lors du conditionnement d'une préparation, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec la préparation.
Assurance de la qualité	Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les préparations sont de la qualité requise pour l'usage auquel elles sont destinées. Elle est obtenue par la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques, destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise.
Bilan comparatif	Rapprochement des données collectées au début et à la fin d'un processus afin de les comparer et de valider une ou plusieurs opérations.
Cahier de suivi	Cahier relatif à un équipement mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.
Campagne	Mesure technique et organisationnelle limitant la contamination croisée et basée sur la séparation dans le temps.
Code de randomisation	Liste permettant d'identifier le traitement attribué à chaque personne qui se prête à la recherche dans le cadre de la randomisation. (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

Commande (ou demande de préparation)	Instruction de préparer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités de préparations.
Conditionnement	Toutes les opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir un produit fini (une préparation terminée).
Conditionnement primaire	Le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament ou le médicament expérimental se trouve en contact direct.
Conditionnement extérieur	L'emballage dans lequel se trouve placé le conditionnement primaire le cas échéant.
Contamination croisée	Contamination d'un produit par un autre.
Déconditionnement	Ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement primaire.
Dossier de lot	Élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de traçabilité de toute préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières mises en œuvre, à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa libération (acceptation ou refus), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.
Dossier de spécification du médicament expérimental	Dossier de référence contenant, ou faisant référence aux documents recueillant toutes les informations nécessaires à la rédaction d'instructions détaillées concernant la préparation, le conditionnement, les essais de contrôle de la qualité, la libération des lots et l'expédition des lots du médicament expérimental. (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).
Echantillonnage	Prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse (cf. chapitre 2.3.2. du présent guide).
Echantillothèque	Ensemble des échantillons de matières premières et de préparations terminées selon les dispositions du présent guide.
Équipement critique	Équipement important et essentiel pour la réalisation d'une opération de préparation ou de contrôle.
Enregistrement	Document qui fournit des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus. Un enregistrement peut être écrit ou conservé sur un support de données sécurisé.

Essai clinique portant sur un médicament	Toute recherche biomédicale portant sur un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité (article R.1121-1 du CSP).
Etalonnage	Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précises, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon. A ne pas confondre avec le "calibrage" qui est le repositionnement de chaque repère d'un instrument de mesure aux valeurs de l'étalon de référence.
Exception justifiée	Il est possible de déroger à la règle dès lors que les circonstances imposent une approche différente et à la condition que la solution proposée apporte un niveau d'adéquation et de sécurité sanitaire au moins équivalent et motivé par le pharmacien de la structure.
Excipient à effet notoire	Excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (Article R. 5121-8 du CSP).
Faisabilité	Appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques (cf. chapitres 3.1.2.1. et 3.4.1 du présent guide).
Gestion de la qualité	Ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux préparés sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).
Instruction	Document qui décrit la manière dont une opération doit être effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent des procédures par le fait qu'en général elles ne concernent qu'une opération précise, un service, une machine ou une personne.
Investigateur(s)	La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu (article L.1121-1 du CSP) .
Levée de l'insu	Communication de l'identité d'un médicament ayant fait l'objet d'une mise en insu (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).

Libération	Décision claire d'acceptation ou de refus d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien ou le pharmacien auquel il a donné délégation.
Lot	Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène. Par exemple : une préparation magistrale pour un seul patient correspond à un lot ; plusieurs préparations magistrales de formules identiques dont la préparation est commune constituent un lot ; une préparation hospitalière ou officinale correspond à un lot.
Matière première à usage pharmaceutique	Tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation (substances actives, excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés).
Médicament expérimental	Tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée (article L.5121-1-1 du CSP).
Médicament utilisé comme référence	Médicament en expérimentation ou commercialisé (c'est-à-dire témoin actif) ou placebo utilisé comme témoin dans une recherche biomédicale (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).
Mise en insu	<p>Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans la recherche ne sont pas informées de l'identité des traitements attribués aux personnes qui se prêtent à la recherche. Dans une procédure en simple insu, la personne qui se prête à la recherche n'est généralement pas informée de l'identité du traitement qui lui est attribué. Dans une procédure en double insu, ni la personne qui se prête à la recherche, ni l'investigateur, ni le moniteur, ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés de l'identité des traitements attribués.</p> <p>Pour un médicament expérimental, la mise en insu consiste à cacher délibérément l'identité du produit conformément aux instructions du promoteur. Un essai pour lequel aucune mise en insu n'est réalisée est dit « conduit en ouvert ». (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).</p>
Mode opératoire	Voir «instruction».

Numéro de lot	Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot.
Pharmacopée	Ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française. (Article L. 5112-1 du CSP).
Préparation	Terme désignant le produit fini (préparation terminée).
Préparation hospitalière	<p>Tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 du CSP, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9 du CSP. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé (2° de l'article L.5121-1 du CSP et arrêté du 29 décembre 2003, fixant le contenu du dossier de déclaration des préparations hospitalières).</p> <p>N.B. : Il convient de préciser que la notion de disponibilité concerne les spécialités bénéficiant d'une AMM prévue à l'article L. 5121-8 ou de l'ATU prévue à l'article L. 5121-12 du CSP.</p>
Préparation magistrale	<p>Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP).</p>
Préparation rendue nécessaire par la recherche biomédicale	<p>Produit répondant à la définition du médicament, pouvant être fourni aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. Il s'agit, soit du médicament expérimental tel que défini dans ce glossaire ci-dessus, soit d'un produit fourni comme médicament associé ou comme médicament de secours pour des raisons préventives, diagnostiques, ou thérapeutiques et/ou peut être nécessaire afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ce produit soit utilisé conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique.</p>

Préparation officinale	Tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (3° de l'article L.5121-1 du CSP).
Préparatoire	Emplacement adapté, réservé et pouvant être séparé pour l'exécution et le contrôle des préparations, au sein de l'officine ou de la PUI.
Procédure	<p>Manière spécifiée d'accomplir une activité.</p> <p>Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme "procédure écrite".</p> <p>Une procédure écrite comporte généralement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'objet et le domaine d'application d'une activité ; - ce qui doit être fait et qui doit le faire ; - quand, où et comment cela doit être fait ; - quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés ; - comment cela doit être maîtrisé et enregistré. <p>La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.</p>
Procédure documentée	Selon la norme ISO 9001:2000, lorsque le terme "procédure documentée" est utilisé, cela signifie que la procédure est établie, appliquée et tenue à jour (Idem pour la définition précédente).
Processus	Toute activité utilisant des ressources et gérée de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie, peut être considérée comme un processus. L'élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.
Produit officinal divisé (POD)	Toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur (4° de l'article L.5121-1 du CSP).
Promoteur	La personne physique ou la personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu (article L.1121-1 du CSP).
Protocole	Document daté, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche (article R. 1123-20 du CSP).

Qualification	Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus (Norme ISO 9000 : 2005 du 15 septembre 2005).
Quarantaine	Situation des matières premières, des articles de conditionnement et des préparations en cours ou terminées, isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.
Radioactivité	Phénomène de transformation spontanée d'un nucléide avec émission de rayonnements ionisants.
Radionucléide	Nucléide radioactif.
Radiopharmacie	Domaine de la pharmacie relatif aux médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux, précurseurs tels que définis à l'article L. 5121-1 du CSP et, par extension, locaux de la pharmacie à usage intérieur, implantés dans un service de médecine nucléaire, affectés à la préparation et au contrôle de ces produits, ainsi qu'à leur livraison et leur stockage.
Radiopharmacien	Pharmacien assurant au sein d'une pharmacie à usage intérieur l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux et précurseurs, ainsi que leur dispensation et répondant aux conditions de qualification et de formation prévues par l'arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers.
Randomisation (ou tirage au sort)	Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche, est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche. (Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication).
Rappel	Décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de préparations et procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision.
Reconstitution	La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou de médicaments expérimentaux est une opération de mélange simple notamment d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit, ou le cas échéant, dans le protocole de la recherche biomédicale. La reconstitution peut être effectuée dans des unités de soins selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ou le protocole de la recherche. Toutefois, selon les circonstances et en considérant le risque inhérent à la reconstitution du médicament, elle peut être réalisée au sein d'une PUI. Dès lors qu'elle est réalisée dans une

PUI, sa réalisation doit suivre les présentes bonnes pratiques afin de conserver l'unicité des procédures. En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévus par le RCP ou le protocole de la recherche biomédicale, cette opération de dilution ou de mélange constitue une préparation devant répondre aux dispositions du présent guide.

Registre des matières premières

Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières.

Responsable assurance qualité

Personne chargée de s'assurer de la mise en place et du bon fonctionnement du système qualité.

Retour

Renvoi d'une préparation à la pharmacie, que la préparation présente ou non un défaut de réalisation (voir chapitre 4.4.2.).

Sas

Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes ne pouvant être ouvertes en même temps, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement) afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé pour le personnel et/ou pour les produits.

Source radioactive non scellée

Source dont la présentation et les conditions normales d'emploi ne permettent pas de prévenir toute dispersion radioactive.

Source radioactive

Appareil, substance radioactive ou installation pouvant émettre des rayonnements ionisants ou des substances radioactives.

Sous-traitance

Exécution par un tiers dénommé le sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte du donneur d'ordre, dans le cadre d'un contrat écrit.

Spécification

Document énonçant des exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la préparation.

1. Il convient d'utiliser un qualificatif pour préciser le type de spécification, comme par exemple «spécification de produit», «spécification d'essai».

2. Il convient qu'une spécification contienne des dessins, des modèles ou autres documents appropriés ou qu'elle en indique la référence. Il convient également qu'elle indique les moyens et les critères suivant lesquels la conformité peut être vérifiée.

Stérilité

Absence de tout micro-organisme viable.

Systeme qualite	Ensemble de l'organisation, des procedures, des processus et des moyens necessaires pour mettre en oeuvre la gestion de la qualite.
Traçabilité	Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un produit ou d'un processus au moyen d'informations et d'identifications enregistrées (comme par exemple le registre ordonnancier des préparations).
Validation	Confirmation par examen et apport de preuves tangibles que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés (norme ISO 9000 : 2005 du 15 septembre 2005).
Zone d'atmosphère contrôlée	Une zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulaire de l'air sont maîtrisées (cf. chapitre 4.4.1. du présent guide).

Partie I

Généralités

Chapitre 1 - Préparation

1.1. Principes et généralités

1.1.1. Une préparation n'est entreprise qu'après vérification par le pharmacien de sa conformité aux textes en vigueur (notamment au regard de certaines décisions d'interdictions de préparations). Dans le cas où une préparation est inscrite au formulaire national de la pharmacopée, le pharmacien se conforme à la formule décrite.

1.1.2. Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés spécifiques pour la réaliser et la contrôler. La préparation est menée sous la responsabilité du pharmacien par des personnes compétentes et qualifiées au sens du CSP, dont les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie quels que soient leurs statuts, et suivant une formation continue conformément aux textes en vigueur¹.

1.1.3. Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations. Il en apprécie la faisabilité (cf. chapitres 3.1.2.1. et 3.4.1. du présent guide). Il refuse une préparation s'il estime que celle-ci n'est pas conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques et/ou que celle-ci est dangereuse². S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.

1.1.4. L'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant des préparations sont conformes aux principes généraux des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière.

Concernant l'hygiène du personnel en officine et en PUI, des instructions détaillées consacrées à l'hygiène sont établies et adaptées aux différentes activités. Elles comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures sont comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans certaines zones dédiées. L'affectation à des activités ayant une incidence sur la qualité des prestations doit tenir compte de l'état de santé du personnel. Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en-dehors des zones prévues à cet effet.

Un organigramme précis est établi, ainsi que des fiches de fonction écrites définissant les tâches spécifiques des membres du personnel assumant des responsabilités pour les préparations et leurs contrôles et possédant les qualifications adéquates requises par les textes en vigueur.

1.1.5. L'ensemble des activités reliées au processus de préparation, notamment les opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle s'inscrit dans le système de gestion de la qualité mis en place. La gestion de la qualité en PUI est réalisée selon les principes définis dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière³ ; pour les officines de pharmacie, la gestion de la qualité est réalisée selon les principes du présent guide.

1.1.6. Les opérations de division, de conditionnement et d'étiquetage de toute matière première ou préparation déjà réalisée relèvent des présentes bonnes pratiques.

¹ Articles L. 4236-1, L. 4242-1 et L. 6155-1 du CSP

² Article R. 4235-61 du CSP

³ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n°2001-BOS 2 bis.

1.1.7. Les opérations de préparation et de conditionnement sont réalisées en utilisant le système documentaire décrit au chapitre "Gestion de la qualité et documentation" du présent guide et suivent des procédures documentées : elles répondent aux présents principes de bonnes pratiques de préparation en vue d'obtenir des préparations conformes à la qualité requise.

1.1.8. Un dossier de lot de la préparation est constitué pour chaque lot préparé (cf. glossaire et chapitre 3.4.3. et annexe A § A.9. du présent guide) afin d'assurer notamment la traçabilité des opérations conduisant à la préparation.

1.1.9. Toute référence à la pharmacopée mentionnée dans les présentes bonnes pratiques correspond à l'ensemble des textes en vigueur de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française (L. 5121-1 et L. 5112-1 CSP). Lorsqu'un texte n'est pas publié dans les deux pharmacopées précitées, il peut être fait référence à la pharmacopée officielle ou à un formulaire officiel d'un autre Etat membre de l'Union Européenne.

1.1.10. Les locaux et matériels (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité, etc.) sont exclusivement réservés à l'exécution et au contrôle des préparations, sont adaptés aux opérations effectuées, sont nettoyés et désinfectés et sont conformes aux dispositions précisées dans les textes en vigueur. Les surfaces de travail du préparatoire sont lisses, imperméables, sans fissures et sont facilement nettoyables.

1.1.11. Les appareillages, les équipements et les installations de préparation ou de contrôle sont qualifiés avant utilisation : les certificats de qualification réalisée sous la responsabilité des fournisseurs selon les étapes décrites ci-dessous, sont conservés pendant la "durée de vie" de ces appareillages, équipements et installations.

La qualification d'un équipement, définie dans le glossaire du présent guide, est divisée en trois étapes : qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance, précédées de la qualification de conception pour l'acquisition d'un équipement.

1.1.12. Toute méthode de préparation et de contrôle est validée avant sa mise en œuvre. Toutes les modifications de ces méthodes sont suivies impérativement d'une nouvelle validation. Les résultats des validations sont conservés conformément aux règles d'archivage (cf. chapitre 3.5. du présent guide).

1.1.13. Des mesures à caractère organisationnel et technique sont prises pour éviter les contaminations, en particulier les contaminations croisées et microbiennes, les confusions et les erreurs (cf chapitre 1.3.).

1.1.14. Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont mis en quarantaine immédiatement après leur réception ou leur préparation et jusqu'à leur libération en vue de leur usage, leur stockage ou leur dispensation.

1.1.15. Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont stockés dans les conditions appropriées et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

1.1.16. Dans les opérations de préparation où cela se justifie, tout écart observé entre le rendement théorique attendu et le rendement effectif est expliqué. Des limites d'acceptation sont établies.

1.1.17. A tout moment au cours du processus, les matières premières, les matériels utilisés et les préparations sont identifiés.

1.1.18. L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien.

1.1.19. La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments expérimentaux est à réaliser selon les dispositions définies dans le glossaire du présent guide.

1.2. Matières premières à usage pharmaceutique et articles de conditionnement

On entend par matière première à usage pharmaceutique tous les composants d'un médicament, à savoir :

- la ou les substances actives ;
- le ou les excipients, y compris l'eau ;
- les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés chez l'homme (exemple : capsules dures ou gélules).

Une substance n'est pas par nature une matière première à usage pharmaceutique mais elle le devient en fonction de l'usage auquel elle est destinée. Les matières premières cédées à une pharmacie sont donc présumées à usage pharmaceutique.

Les matières premières à usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent et sont conformes avec la monographie de la pharmacopée « substances pour usage pharmaceutique ». Les substances actives et certains excipients sont fabriqués et distribués en conformité avec des bonnes pratiques¹.

Pour l'exécution des préparations, seules les matières premières répondant aux spécifications de la pharmacopée sont utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant aux dites spécifications disponibles et adaptées à la réalisation de la préparation considérée².

La définition des articles de conditionnement correspond à celle du glossaire.

Les adjuvants de préparation (matières premières entrant dans le procédé de préparation, éliminées dans une étape ultérieure et ne figurant pas dans la composition du produit fini) sont à considérer comme des excipients.

1.2.1. Approvisionnement

Les matières premières à usage pharmaceutique utilisables pour les préparations peuvent provenir de différentes sources qui sont à rechercher selon l'ordre de priorité suivant :

- a) matières premières entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP, fournies par l'établissement pharmaceutique de fabrication autorisé et étant du même fournisseur et de la même qualité que celle de ladite spécialité ;
- b) matières premières fabriquées en France ou dans l'Union Européenne et provenant d'établissements, définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique, déclarés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes des pays de l'Union Européenne et détenteurs d'un certificat de bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne, conformément aux textes en vigueur ;
- c) matières premières provenant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés ou provenant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement ou de

¹ Article L. 5138-2 et L. 5138-3 du CSP

² Article L. 5121-6 du CSP

réétiquetage) ou d'importateurs de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP déclarés auprès de l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès des autorités compétentes dans les pays de l'Union Européenne conformément aux textes en vigueur ;

- d) lorsque la matière première en vrac n'est pas disponible et sous réserve d'une étude de faisabilité le pharmacien peut utiliser en tant que matières premières des spécialités pharmaceutiques définies à l'article L. 5111-2 du CSP (voir annexe B).

Pour les matières premières décrites à la pharmacopée, la conformité à la monographie doit être démontrée. La conformité à la monographie de la pharmacopée suppose que la monographie soit adaptée au contrôle de la matière première, en fonction du mode de préparation. Les CEP, (Certificate of suitability to the monograph of the European Pharmacopoeia), disponibles chez le fournisseur, sont réputés démontrer la capacité des méthodes de la monographie à contrôler efficacement la matière première objet du certificat.

Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à une pharmacopée officielle ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour les préparations, sauf exceptionnellement¹ en cas d'impossibilité d'approvisionnement par les sources décrites au premier paragraphe du chapitre 1.2.1. a),b),c),d), et sous réserve qu'elles aient bénéficié d'une expertise physico-chimique et toxicologique adaptée et sauf, le cas échéant, dans le cadre de recherches biomédicales.

Le pharmacien veille à ce que son fournisseur dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de garantir la reproductibilité et l'homogénéité de la qualité et la traçabilité des lots qui lui sont livrés. Le fournisseur fournit au pharmacien la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité par exemple par la présentation du certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par les autorités compétentes des pays de l'Union Européenne.

Les quantités de matières premières commandées sont en rapport avec une utilisation usuelle et avec les conditions d'approvisionnement de la pharmacie afin que la durée de stockage soit adaptée.

Lorsqu'il est envisagé, à titre exceptionnel, en lien avec le prescripteur, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique permettant l'ajustement du dosage ou de la forme galénique et dans le cadre d'une pathologie pour laquelle cette spécialité n'existe pas, la préparation d'une forme pharmaceutique appropriée, issue du déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'importation en France peut être réalisée, après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation, en prenant en compte l'annexe B du présent guide.

Dans le cas de préparations injectables (nutrition parentérale, médicaments cytotoxiques ou autres), il est recommandé, chaque fois que l'étude de faisabilité le permet, de réaliser les préparations à partir des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme injectable (solutions, lyophilisats, poudres, etc.).

Pour la réalisation des préparations, seuls les excipients décrits à la pharmacopée peuvent être utilisés. Toutefois, à défaut et lorsque la préparation n'est ni parentérale ni stérile ni pour inhalation, les excipients à usage alimentaire peuvent être utilisés dans les conditions d'approvisionnement et de contrôle requises par le présent guide.

¹ Article L. 5121-6 du CSP

1.2.2. Réception

A chaque livraison, un contrôle de l'intégrité du conditionnement primaire et une vérification de la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur pour chaque contenant de matière première sont réalisés.

La matière première est conservée dans son conditionnement primaire d'origine, sous réserve qu'il soit approprié. L'extérieur des récipients est nettoyé si nécessaire. Les récipients reçus endommagés ou touchés par tout autre incident visible qui pourrait porter atteinte à la qualité d'un produit sont détectés et stockés dans une zone spécifique, en vue d'une destruction ou d'un refus.

La réception des matières premières est enregistrée chronologiquement (cf. chapitre 3.4.2.1.). Les matières premières reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation.

Le cas échéant, par exemple en cas d'étiquetage libellé en langue étrangère, chaque récipient de matière première porte une étiquette indiquant le titre de la monographie de la pharmacopée ou, à défaut, le nom en français utilisé au sein de la pharmacie et un numéro d'ordre d'identification.

1.2.3. Quarantaine

Les matières premières endommagées ou en attente de contrôle sont isolées physiquement, ou par d'autres moyens efficaces, des matières premières contrôlées et acceptées.

Une identification appropriée (étiquette, marque définie) signale le statut de la matière première: "en attente de contrôle", "acceptée", "refusée".

1.2.4. Contrôles

Le pharmacien demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni ; pour les substances actives, ce certificat doit en outre être signé et comporter le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active. En l'absence d'un tel document, le pharmacien s'assure par des contrôles appropriés de la conformité de la matière première à la monographie générale « Substances pour usage pharmaceutique » et à sa monographie spécifique si elle existe (cf. chapitres 2.3.2 et 2.3.3). En cas de non-conformité, le pharmacien retourne la matière première au fournisseur. En cas de doute sur la qualité, un contrôle adapté est effectué avant mise en œuvre de la matière première.

Au cas où il subsiste un doute sur la stabilité de la matière première, le pharmacien effectue également des contrôles adaptés avant de réaliser la préparation.

Les contrôles sont réalisés selon les modalités décrites au chapitre 2.3. du présent guide.

Si, à défaut d'une matière première disponible, une spécialité pharmaceutique est utilisée, aucun contrôle de celle-ci n'est exigé au titre de matière première. Si le(s) principe(s) actif(s) de la spécialité n'est (ne sont) pas décrit(s) à la pharmacopée, il est utile de demander au fabricant, une méthode d'identification et de dosage en vue du contrôle des préparations terminées.

Au cas où une sous-traitance des contrôles est envisagée, elle ne peut concerner que les analyses qu'il n'est pas possible de réaliser au sein de la pharmacie dans les conditions prévues au chapitre 5 du présent guide.

La décision d'acceptation de la matière première par le pharmacien est portée sur le registre manuscrit ou informatisé des matières premières (cf annexe A § A.1.) et sur l'étiquetage du récipient.

En cas de refus, la décision est portée sur le registre et le récipient est clairement identifié.

Les matières premières refusées sont renvoyées aux fournisseurs dans les plus brefs délais possibles ou détruites conformément aux textes en vigueur : dans l'attente de leur renvoi ou de leur destruction, ces matières premières sont stockées dans un endroit isolé avec une étiquette « matière première refusée ».

En l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, toute matière première est ré-analysée selon sa périodicité de re-contrôle, précisée dans ses spécifications, et au minimum tous les cinq ans.

Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillothèque dans les conditions prévues au chapitre 1.5.6.

1.2.5. Stockage

Les matières premières acceptées sont stockées conformément à la réglementation en vigueur et à leurs spécifications propres.

Le pharmacien est particulièrement vigilant sur la rotation des stocks de matières premières. Elles sont utilisées selon les règles « premier entré / premier sorti » et « premier à périmer / premier à sortir ». Le pharmacien prend toute mesure afin de s'assurer que seules les matières premières autorisées et présentant toujours la qualité pharmaceutique requise sont utilisées.

Dès la réception d'une matière première (cf. annexe A§A.1.), en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant, il est ajouté en clair la date limite d'utilisation ou de recontrôle. Elle est décidée au moyen des indications provenant du fournisseur et en accord avec le pharmacien. De plus, il est ajouté sur le récipient sa date de première ouverture.

Le mélange de plusieurs lots d'une matière première dans un même récipient est interdit, ainsi que le transvasement à partir du récipient d'origine.

Les matières premières refusées sont conservées dans un endroit dédié avant d'être retournées au fournisseur ou détruites, selon les textes en vigueur.

Les matières premières périmées ou interdites d'utilisation doivent être détruites par des organismes habilités selon les textes en vigueur relatifs à l'élimination des déchets. En attendant leur destruction, elles doivent être identifiées comme telles et conservées dans un endroit dédié afin de ne pas être utilisées.

1.2.6. Articles de conditionnement

L'approvisionnement, la réception et la conservation des articles de conditionnement primaires et extérieurs fait l'objet de la même attention que celle apportée aux matières premières.

Le choix des articles de conditionnement est notamment effectué afin que toute ouverture inopportune ou altération du conditionnement des préparations terminées soit facilement décelable.

Le pharmacien effectue une vérification de la conformité des articles de conditionnement par rapport aux monographies de la pharmacopée européenne, quand elles existent, et aux spécifications requises.

Les textes des articles de conditionnement pré-imprimés sont vérifiés.

1.3. Opérations de préparation

1.3.1. Dispositions générales

Il est nécessaire de :

- réaliser une seule préparation à la fois afin d'éviter les risques d'erreurs et de contaminations ;
- confier à la même personne qualifiée au sens du CSP la réalisation de la totalité de la préparation ;
- ne pas interrompre cette personne avant la réalisation complète de la préparation ;
- respecter l'ensemble des procédures et instructions établies par écrit ;
- consigner par écrit dans le dossier de lot de la préparation toutes les données utiles à la garantie de sa qualité (cf. annexe A § A.9.) : les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée.

1.3.2. Prévention des contaminations croisées pendant la préparation

Les dispositions suivantes sont respectées :

- préparation des différentes formes pharmaceutiques dans des zones séparées ;
- dans le cas d'utilisation d'une même zone, pas de réalisation de préparations différentes en même temps ;
- production « par campagne » à considérer le cas échéant ;
- mise en œuvre d'opérations de nettoyage et de désinfection appropriées et d'efficacité connue ;
- élimination des déchets ;

et chaque fois que nécessaire :

- traitement d'air approprié ;
- habillage protecteur et spécifique ;
- préparation dans des zones à atmosphère contrôlée.

Lorsque des substances ou des produits secs sont utilisés, des précautions particulières sont prises en vue d'éviter la production et la dissémination de poussières.

1.3.3. Opérations préliminaires

Pour toute préparation, les règles suivantes sont respectées :

- s'assurer de la propreté du matériel, de la zone de travail et des locaux ;
- s'assurer du statut du matériel, notamment de son éventuelle qualification ;
- vérifier que toute matière première, ou article de conditionnement d'un lot précédent ou n'entrant pas dans la préparation, tout produit et tout résidu de préparation antérieure et document devenu inutile sont absents de la zone de travail ;
- s'assurer qu'un dispositif de récupération des déchets est mis à disposition et qu'il est convenablement identifié ;
- vérifier, selon le procédé utilisé et éventuellement en fonction de la préparation à réaliser, les contrôles d'environnement qui s'imposent ;
- vérifier que le matériel utilisé pour les pesées¹ est adapté à l'usage et subit un étalonnage régulier, en interne à une fréquence définie, et par un

¹ Décret n°91-330 du 27 mars 1991 relatif aux instruments de mesure à fonctionnement non automatique et Décret n°2001-387 du 3 mai 2001 modifié relatif au contrôle des instruments de mesure.

organisme agréé une fois par an au minimum¹. Les matériels de mesure volumétrique adaptés à l'usage sont également contrôlés par des méthodes appropriées.

Le manipulateur respecte les instructions générales et spécifiques d'habillage, de protection et d'hygiène, en particulier le lavage et la désinfection des mains, voire le port de gants pour certaines préparations.

Avant de commencer la préparation, le manipulateur rassemble sur le plan de travail les éléments nécessaires (matières premières, articles de conditionnement, matériels...), ainsi que la documentation nécessaire (procédures, instructions, dossier de lot de la préparation...) ; il vérifie notamment la qualité des matières premières (limpidité pour les solutions, aspect pour les poudres, étiquetage, date de péremption), l'existence d'articles de conditionnement adaptés, l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés.

1.3.4. Mise en œuvre des matières premières

Seules peuvent être utilisées dans la préparation les matières premières qui ont été libérées à l'issue du contrôle de la qualité dans les conditions prévues au chapitre 2.3.2. du présent guide et qui sont en cours de validité.

La mise en œuvre des matières premières obéit à trois obligations :

- la méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer ;
- la mesure du volume ou la pesée des quantités de matières premières fait l'objet d'enregistrements ;
- les matières premières sont identifiables de manière permanente au cours des opérations précitées.

Le matériel utilisé pour les pesées est de portée et de sensibilité adaptées aux masses mesurées.

Les récipients servant à contenir et à mesurer des matières premières sont parfaitement propres et secs.

Lors de la préparation, la nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier indépendamment, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée au sens du CSP, et la vérification notée dans le dossier de lot de la préparation.

Les mesures sont effectuées par du personnel qualifié et selon des procédures écrites et documentées.

L'édition d'un ticket de pesée est recommandée.

La pesée ou la mesure du volume des matières premières est réalisée de manière à ne pas altérer leurs qualités physico-chimiques et/ ou microbiologiques ni, si c'est le cas, rompre leur stérilité. La manipulation des matières premières, notamment pendant cette opération de pesée ou de mesure du volume, ne doit pas représenter un risque de contamination de l'environnement.

A chaque opération, les récipients sont ouverts avec les mêmes précautions que celles utilisées pour l'échantillonnage et refermés en évitant toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne (cf. chapitre 2.3.2. du présent guide).

¹ Arrêté du 26 mai 2004 relatif aux instruments de pesage à fonctionnement automatique.

Le délai entre les mesures des quantités ou de volumes nécessaires et la préparation est le plus court possible.

Toutes les mesures de quantités ou de volumes sont enregistrées et reportées dans le dossier de lot de la préparation dont la composition est définie en annexe A § A.9.

En cas d'utilisation de spécialités pharmaceutiques en tant que matières premières, leurs conditionnements primaires ne sont pas ouverts avant la préparation. Dans le cas contraire, la conservation des spécialités est à valider.

1.3.5. Réalisation de la préparation

La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation (cf. chapitre 3.4.2.2. et annexe A § A.6. du présent guide) et ses spécifications comportant notamment la composition qualitative et quantitative détaillée (cf. chapitre 3. 4.2.5. et annexe A § A.3.).

Dans le cas de préparations orales pulvérulentes réalisées à partir d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, l'excipient principal de sa formulation peut s'avérer le plus approprié en tant qu'excipient diluant. Les instructions de préparation détaillent notamment chaque étape de la préparation (cf. chapitre 3.4.2.2. du présent guide).

La préparation est réalisée d'une manière continue de la mise en œuvre des matières premières jusqu'à la préparation terminée en excluant, sauf justification technique, la conservation d'un produit à un stade intermédiaire qui devra dans ce cas être muni d'un étiquetage permettant son identification précise.

Chaque fois que cela est nécessaire, un contrôle en cours permet de garantir le bon déroulement des opérations.

Dans la zone de préparation et de contrôle, tout contenant est identifié par le nom et le statut du contenu (par exemple : préparation en cours, préparation en attente de contrôle, déchets de fabrication).

Le relevé des données relatives au déroulement des opérations est fait au fur et à mesure, notamment pour faciliter les bilans comparatifs et détecter une éventuelle anomalie lors de la préparation.

1.4. Opérations de conditionnement

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de tout article de conditionnement d'un lot précédent ou étranger à l'opération à effectuer.

Les opérations de conditionnement sont réalisées en respectant les instructions de conditionnement (cf. chapitre 3.4.2.2. et annexe A § A.7. du présent guide).

Les conditionnements primaires sont adaptés aux formes galéniques qu'ils sont destinés à contenir (quantité, qualité, dimensions) tout en évitant les interactions contenant/contenu.

L'identité et l'état de propreté des articles de conditionnement sont vérifiés.

Toutes les préparations de présentation semblable sont faites consécutivement ou dans des zones séparées (sans croisement des flux), afin d'éviter tout risque de contamination croisée, ou tout risque de confusion ou d'erreur.

Les contrôles en cours de conditionnement concernent notamment :

- l'aspect général des articles de conditionnement utilisés ;
- la présence de l'ensemble des articles de conditionnement ;
- le fonctionnement correct des appareillages automatiques, notamment au niveau de l'impression du numéro de lot et de la péremption ;
- la pré-impression éventuelle des articles de conditionnement.

A la fin des opérations de conditionnement, le bilan comparatif est fait. S'il y a lieu, l'excédent d'articles pré-imprimés est détruit avec enregistrement de la destruction.

1.5. Préparations terminées

1.5.1. Contrôles

Les préparations terminées en attente de contrôle sont maintenues en quarantaine, isolées des préparations acceptées et des préparations refusées. Une identification appropriée signale que la préparation est en attente de contrôle, acceptée ou refusée.

L'examen des préparations et les documents nécessaires pour les contrôles et pour la libération des préparations sont décrits au chapitre 2.3. du présent guide.

1.5.2. Date limite d'utilisation

La date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en fonction de la stabilité de la préparation.

1.5.3. Etiquetage

L'étiquetage des préparations est conforme à la réglementation en vigueur ¹ et n'entraîne pas de risque de confusion (cf. chapitre 3.4.2.3. et annexe A § A.5. du présent guide).

L'étiquette de la préparation terminée comporte les éléments indiqués à l'annexe A §A.5 du présent guide.

Si des conditions particulières d'utilisation le justifient, la préparation est accompagnée d'une notice de bon usage.

Les données imprimées ou marquées sur les articles de conditionnement sont lisibles et précises. Elles ne doivent ni s'effacer ni se décolorer. Les données manuscrites sont à éviter autant que possible.

Toutes les mentions imprimées et/ou inscrites à la main sont vérifiées systématiquement à intervalles réguliers, en particulier la date limite d'utilisation et le numéro de lot.

1.5.4. Libération

La conformité d'une préparation terminée est définie en fonction de la correspondance aux spécifications mentionnées dans le chapitre 3.4.2.5. et annexe A § A.3. du présent guide.

La mise en œuvre des matières premières entrant dans la composition de la préparation, les calculs visant à déterminer les volumes ou les quantités mises en œuvre et les résultats des contrôles réalisés font l'objet d'une attention particulière du pharmacien en charge de la libération.

Un pharmacien désigné de la pharmacie à usage intérieur ou de l'officine de pharmacie, dans laquelle a été réalisée la préparation et les contrôles, est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.) et d'un échantillon de la préparation dans les conditions précisées au chapitre 1.5.6. du présent guide. Sa décision est formalisée par un compte-rendu inclus dans le dossier de lot de la préparation. Si certaines préparations sont refusées, elles en portent clairement l'indication.

¹ Exemples : article R. 5132-18 du C.S.P. pour les préparations contenant des substances vénéneuses, article R. 5121-16 du C.S.P. pour les médicaments expérimentaux, article R. 5125-46 pour les autres préparations.

En cas de sous-traitance de la préparation et/ou des contrôles, par un ou plusieurs prestataires, le pharmacien de la pharmacie à usage intérieur ou de l'officine de pharmacie réalisant la dispensation est le seul apte, sauf conditions définies par le contrat de sous-traitance, à libérer ou refuser les préparations terminées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation (cf annexe A§A.9) et d'un échantillon de la préparation. Sa décision est formalisée par un compte-rendu. Si certaines préparations sont refusées, elles en portent clairement l'indication.

1.5.5. Stockage

Après libération, les préparations terminées sont immédiatement stockées dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur et compatibles avec les spécifications de leur conservation.

Les préparations terminées refusées sont conservées séparément dans l'attente de leur destruction. Le pharmacien approuve préalablement cette destruction.

1.5.6. Échantillothèque

a) Echantillothèque des matières premières :

Un échantillon de chaque lot de matières premières est conservé dans une échantillothèque (cf. annexe A § A.10.) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation, en cas d'approvisionnement en-dehors des établissements définis au chapitre 1.2.1. a) et b) du présent guide ou lorsque le fournisseur ne présente pas de certificat d'analyse du lot correspondant ou que le contenant ne dispose pas de système d'inviolabilité.

b) Echantillothèque des préparations terminées :

Un échantillon de chaque lot de préparations terminées (cf. chapitre 2.3.2. et 8.1.11. du présent guide) est conservé, sauf exceptions justifiées et sauf pour les préparations magistrales préparées pour un seul patient. La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins une analyse complète.

Ces échantillons sont conservés dans les conditions prévues pour la préparation pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an, sauf exceptions justifiées (cf. chapitre 8.1.11. pour les médicaments expérimentaux).

L'échantillothèque est à gérer en tenant compte des informations du registre des échantillons de l'échantillothèque (cf. annexe A § A.10.).

Echantillothèque des médicaments expérimentaux : cf. 8.1.11.

Chapitre 2 - Contrôles

2.1. Généralités

Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation. Ils garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que toutes les matières premières, tous les articles de conditionnement et toutes les préparations sont libérés pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante.

L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les contrôles des matières premières (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final.

L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation, pour autant que les effectifs de la structure le permettent. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications requises et une expérience suffisante.

Des moyens suffisants en personnel, en matériel et locaux sont disponibles afin que soit garantie la mise en œuvre efficace et fiable des contrôles.

2.2. Exigences fondamentales

Les exigences fondamentales sont les suivantes :

- Les installations sont adaptées,
- Le personnel est qualifié et régulièrement formé aux activités de contrôle,
- Des procédures écrites sont disponibles pour l'échantillonnage, l'analyse des matières premières et des préparations terminées et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement,
- Les échantillons sont prélevés selon des méthodes approuvées,
- Le matériel est qualifié et les méthodes d'analyse sont validées,
- Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement,
- L'évaluation de la préparation terminée comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures écrites établies,
- Tout lot de préparation ne peut être libéré pour la dispensation que par un pharmacien et après que celui-ci se soit assuré qu'il répond aux spécifications requises,
- Des échantillons de référence des matières premières et des préparations terminées sont conservés, sauf exceptions justifiées, en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire (cf. chapitre 1.5.6).

A côté des missions et exigences mentionnées ci-dessus, le pharmacien a d'autres attributions telles que :

- l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures écrites de contrôles ;
- la vérification du bon état de fonctionnement des matériels ;
- la tenue de l'échantillothèque ;
- la vérification de l'étiquetage des récipients ;

- le contrôle de la stabilité des produits ;
- une participation aux enquêtes effectuées à la suite de réclamations concernant la qualité des produits et la mise en place de mesures correctives pouvant conduire à leurs rappels le cas échéant.

2.3. Organisation

Les locaux et matériels sont adaptés aux opérations effectuées et sont conformes aux dispositions précisées dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (Chapitre "Locaux et matériels" § 3.3.4.) et, pour les officines de pharmacie, dans le CSP (article R. 5125-10).

Le secteur des contrôles est conçu et installé en vue de son usage. Il est spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées. Une zone de stockage est adaptée aux échantillons et aux dossiers.

En l'absence de moyens attribués ou existants à la pharmacie, le recours à d'autres laboratoires extérieurs à la pharmacie, pour réaliser des analyses en sous-traitance, est possible selon les exigences du chapitre 5.5.3. Ce recours est mentionné dans les dossiers de lots.

2.3.1. Documents

Les documents utilisés suivent les principes énoncés au chapitre 3 "Gestion de la qualité et documentation".

Des procédures écrites et validées stipulant de façon précise les opérations à effectuer sont mises à disposition du personnel pour être rigoureusement suivies. Ces procédures sont mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution de la réglementation et de l'état des connaissances. Elles sont rédigées à partir des ouvrages de référence ou tout autre élément disponible jugé pertinent pour les contrôles, soit à partir des documents des fournisseurs pour les appareils de mesure.

Les documents relatifs au contrôle de la qualité sont disponibles :

- spécifications ;
- procédures d'échantillonnage ;
- procédures de contrôle et enregistrements (y compris documents de travail utilisés lors de l'analyse et cahiers de laboratoire) ;
- résultats d'analyses et certificats de conformité ;
- données concernant la surveillance de l'environnement, le cas échéant ;
- résultats des validations des méthodes d'analyse ;
- procédures et enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance du matériel.

Tout document concernant un lot est conservé un an au minimum après la date de péremption du lot. Les autres données originales comme les cahiers de laboratoire et les enregistrements sont conservées 5 ans au minimum après la date de libération du lot (cf. chapitre 3.5. du présent guide).

Il est nécessaire de conserver certaines données, comme les résultats d'analyses et les données de surveillance de l'environnement, de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps.

2.3.2. Echantillonnage et contrôle des matières premières

2.3.2.1. Echantillonnage.

Le prélèvement d'échantillons (cf. chapitre 1.2.4. du présent guide) s'effectue selon des procédures écrites précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;

- le matériel à utiliser ;
- le type et la nature du récipient à utiliser ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage ;
- la quantité d'échantillons à prélever ;
- les instructions pour toute division éventuelle de l'échantillon ;
- l'identification des conditionnements à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
- toute précaution particulière à observer, particulièrement lors de l'échantillonnage des produits stériles ou dangereux ;
- toute précaution pour éviter toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne ;
- les conditions de stockage.
- Les échantillons sont représentatifs du lot dont ils sont issus.

2.3.2.2. Contrôle.

Dans le cas des matières premières :

- émanant d'un établissement pharmaceutique de fabrication autorisé (au sens du chapitre 1.2.1. a) du présent guide,
- ou émanant, selon les dispositions des articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP, d'un établissement ayant des activités de fabrication (complète ou partielle ou réalisant divers procédés de division ou de conditionnement) ou de distribution (ayant des activités de reconditionnement et de réétiquetage) de matières premières à usage pharmaceutique fabriquées en France ou dans l'Union Européenne, et déclaré à l'Afssaps ou bien déclaré ou autorisé auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne et détenteur d'un certificat de conformité aux bonnes pratiques délivré par l'Afssaps ou par l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne au sens du chapitre 1.2.1.b) du présent guide,
- et disposant pour chaque contenant d'un système d'inviolabilité,
- et disposant du certificat d'analyse défini au chapitre 1.2.4. du lot correspondant,

ces matières premières font l'objet d'une vérification de cohérence entre le contenant et le certificat d'analyse fournis.

Dans tous les autres cas de matières premières :

- émanant d'autres établissements pharmaceutiques autorisés,
- ou émanant de distributeurs (n'ayant pas d'activité de reconditionnement et de réétiquetage), ou émanant d'un importateur de matières premières à usage pharmaceutique définis aux articles L. 5138-1 et L. 5138-2 du CSP déclarés à l'Afssaps ou bien déclarés ou autorisés auprès de l'autorité compétente dans les pays de l'Union Européenne,
- ou ne disposant pas pour chaque contenant de système d'inviolabilité,
- ou ne disposant pas du certificat d'analyse défini au chapitre 1.2.4. du lot correspondant,

ces matières premières font l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet (cf. chapitre 1.2.4.).

Dans le cas des matières premières émanant d'autres fournisseurs que ceux cités aux deux paragraphes précédents, chaque contenant fait l'objet d'un prélèvement et d'un contrôle complet.

2.3.2.3. Echantillons pour échantillothèque.

Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement (cf. annexe A § A.10. du présent guide) avec notification de leur utilisation en cas de sortie.

Les récipients contenant des échantillons portent une étiquette mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date d'échantillonnage, la date limite d'utilisation et le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque.

Les échantillons de chaque lot de matières premières, sauf solvants, gaz et eau qui font par ailleurs l'objet de contrôles, sont conservés dans une échantillothèque, dans les conditions définies au chapitre 1.5.6.

Un échantillon de chaque lot de préparation terminée est conservé dans une échantillothèque dans les conditions prévues au chapitre 1.5.6.

Pour certaines préparations dont la conservation poserait des problèmes particuliers, d'autres conditions de prélèvement et de conservation d'échantillons sont définies dans une procédure.

2.3.3. Analyses

Les méthodes d'analyse sont validées (cf. chapitre 2.3.1. du présent guide).

Les résultats, datés et signés, des analyses sont conservés dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.1.) et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

Les enregistrements des analyses comprennent au moins les données suivantes :

- le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et le nom du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures écrites de contrôle ;
- les références des réactifs utilisés ;
- les résultats datés et signés des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse externe ;
- les dates des contrôles ;
- l'identification des opérateurs ;
- une décision d'acceptation ou de refus datée et signée.

La préparation, l'étiquetage, la conservation et la périodicité de recontrôle des réactifs, des substances et matériaux de référence, des solutions titrées et des milieux de culture font l'objet de procédures écrites.

Les réactifs comportent une date limite de validité et/ou une date limite d'utilisation après ouverture du contenant.

Les produits ou solutions de réactifs préparés en vue d'un usage prolongé portent la date de leur préparation, l'identification de celui qui les a préparés et la date limite d'utilisation. Pour les réactifs instables et les milieux de culture, la date de péremption et les conditions particulières de conservation sont indiquées sur l'étiquette. De plus, pour les solutions titrées, la dernière date de titrage et le titre en cours sont indiqués.

2.3.4. Contrôles réalisés

Les contrôles réalisés concernent notamment les matières premières (substances actives, excipients et adjuvants de préparation), les articles de conditionnement, les préparations terminées et la surveillance de l'environnement.

Dans la mesure du possible, les contrôles sont effectués par une personne différente de celle ayant préparé le produit.

Les contrôles dont les résultats font l'objet de comptes-rendus datés et signés, sont de différents types, notamment :

- des contrôles physico-chimiques pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux

- chapitres 1.2.1 et 2.3.2) et pour les préparations terminées soumises à échantillothèque (selon les conditions définies au chapitre 1.5.6.) ;
- des contrôles microbiologiques mentionnés par la pharmacopée pour les formes stériles et lorsque cela est nécessaire ;
 - les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée pour les matières premières (en considérant sa source et ses conditions d'échantillonnage définies aux chapitres 1.2.1 et 2.3.2) ;
 - les contrôles galéniques mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques des préparations terminées ;
 - tout autre contrôle possible rendu nécessaire par le caractère de la préparation terminée, notamment la teneur en substance(s) active(s) ;
 - le contrôle du conditionnement et de l'étiquetage de la préparation terminée ;
 - des mesures de radioactivité pour les médicaments radiopharmaceutiques ;
 - des contrôles d'environnement (air, surfaces).
-

Chapitre 3 - Gestion de la qualité et Documentation

3.1. Principes

3.1.1. La documentation est un outil de transmission et de conservation de l'information essentiel à la gestion de la qualité¹. Tous les documents nécessaires pertinents et suffisants au processus de préparation sont à gérer de manière cohérente selon des procédures appropriées. Des écrits clairs, lisibles, utiles et exploitables dans le temps évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales. Les documents peuvent se présenter sur tout support autorisé (papier, informatique ou autre). Les données manuscrites sont obligatoirement limitées.

3.1.2. Types de documentation concernés :

3.1.2.1. La documentation nécessaire pour valider la faisabilité de la préparation lorsque celle-ci est initialement demandée par un prescripteur² (ou prévue par le pharmacien lorsque la demande émane de plusieurs médecins).

Cette faisabilité est estimée en considérant pour chaque préparation :

- l'intérêt pharmaco-thérapeutique ;
- le bon usage de la préparation en termes d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, d'observance renforcée, de diminution des risques, de traçabilité de la prise ;
- le risque sanitaire vis-à-vis du patient ;
- la galénique et le contrôle en termes de réalisation technique (formulation, personnel, matériels, locaux) ;
- les textes en vigueur (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées).

Cette évaluation de faisabilité réalisée conformément à une procédure écrite, fait l'objet d'un compte-rendu qui met notamment en évidence les points critiques éventuels de la réalisation de la préparation. Elle permet au pharmacien de justifier la décision de réalisation ou de non-réalisation de la préparation.

3.1.2.2. La documentation nécessaire au système de gestion de la qualité.

Le pharmacien dispose de procédures et instructions écrites, préétablies, relatives aux opérations et aux conditions générales de préparation et de contrôle et de documents spécifiques relatifs à la préparation et au contrôle de chaque lot.

Les différents enregistrements réalisés au cours du processus de préparation et de contrôle permettent notamment de s'assurer de la conformité aux exigences spécifiées (fiches de préparation et de contrôle) et de l'efficacité du fonctionnement du système de gestion de la qualité et d'assurer la traçabilité d'un lot. Le dossier de lot regroupant les différents types d'enregistrements utiles est un élément essentiel à cette traçabilité.

3.1.2.3. La documentation permet, par exemple suite à un signalement de pharmacovigilance, le retrait éventuel de toutes les unités produites non utilisées.

¹ Pour les PUI, voir aussi : Chapitre « Gestion de la qualité » des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n°200 1-BO 2 bis).

² prescripteurs au sens de l'article R. 5132-6 du CSP : médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, directeurs de LABM, vétérinaires et autres prescripteurs autorisés dans les limites définies par les textes en vigueur (exemple : pédicures-podologues).

3.1.2.4. La documentation recueillie et réalisée permet d'effectuer les déclarations des préparations hospitalières¹ à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) par les PUI.

3.1.2.5. La documentation est gérée par une procédure de maîtrise des documents (cf. annexe A du présent guide).

3.1.2.6. Les procédures générales décrivent les différents processus liés aux opérations de préparation et de contrôle, en particulier : le nettoyage, l'habillage, le contrôle de l'environnement, la réception des matières premières et articles de conditionnement, l'échantillonnage, l'analyse des prescriptions, l'étiquetage, la faisabilité de la préparation.

3.1.2.7. Les spécifications (cf. annexe A) décrivent en détail les exigences auxquelles répondent les produits utilisés (matières premières et articles de conditionnement) au cours de l'acte de préparation et pour la préparation terminée. La formule fait partie des spécifications des préparations terminées et indique toutes les matières premières et les quantités utilisées. Les spécifications sont à réévaluer périodiquement et à mettre à jour au vu du dernier état des connaissances et leurs modifications sont à tracer.

3.1.2.8. Des instructions de préparation, de conditionnement et de contrôle existent pour chaque préparation (cf. annexe A § A.6. et A.7.).

3.1.2.9. Des instructions de qualification, d'utilisation et de maintenance existent pour les appareillages, les équipements et les installations nécessaires aux préparations et aux contrôles.

3.1.2.10. Les enregistrements assurent la traçabilité de chaque lot de préparation, y compris sa délivrance et son expédition le cas échéant. Les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la réalisation et le contrôle des préparations puissent être tracées et reconstituées. Les enregistrements permettent un suivi des actions correctives éventuelles et l'amélioration du système de gestion de la qualité.

3.1.2.11. Le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.) contient toutes les informations et documents relatifs aux matières premières et aux articles de conditionnement mis en œuvre, à la préparation quelle qu'elle soit, à son étiquetage, à son contrôle (y compris en cas de sous-traitance), à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies, aux rappels éventuels et à sa destruction éventuelle et aux raisons de celle-ci.

3.2. Systèmes informatisés

3.2.1. L'utilisation de systèmes informatisés dans le processus de préparation et de contrôle permet de respecter les différents principes figurant dans ce guide.

3.2.2. Une compétence appropriée est disponible pour fournir toute assistance dans le domaine de la conception, de l'installation, de la validation, du fonctionnement et de la maintenance des systèmes informatisés. L'utilisateur prend toutes les mesures qui peuvent raisonnablement être requises pour s'assurer que le système informatisé a été produit conformément au système qualité de la pharmacie et/ou de l'établissement. La configuration du système est documentée ainsi que chacune de ses modifications.

¹ Déclarations prévues à l'article L. 5121-1 du CSP, arrêté du 29/12/03 publié au Journal Officiel du 24/01/04.

3.2.3. L'établissement d'un cahier des charges et la qualification du système informatisé se font en collaboration étroite entre le pharmacien et le prestataire informatique (interne ou externe à la structure). Le responsable de la pharmacie, ou l'établissement dont il dépend, conclut un contrat avec l'organisme chargé de l'assistance et de la maintenance du système informatisé.

3.2.4. Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, selon une procédure décrivant les différents processus du traitement électronique de ces données. Seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données informatiques et les changements ou suppressions sont relevés avec le nom de l'auteur de la modification et sa date. L'accès est protégé par des mots de passe ou d'autres moyens et la saisie des données critiques est vérifiée indépendamment.

3.2.5. Archivage: les dossiers de lot des préparations conservés par un système informatisé sont protégés contre toute perte ou altération de données. Les données que comportent ce système ne font l'objet d'aucune modification après validation de leur enregistrement. Ces données figurent sur un support garantissant leur confidentialité, leur pérennité et leur intégrité. Leur duplication est obligatoire et est à assurer sur deux supports distincts, le premier servant à la consultation habituelle et le second étant gardé en réserve sur un support de stockage ineffaçable. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer et éditer à l'en-tête de la pharmacie les données dans les meilleurs délais et de façon lisible. Une procédure décrivant les conditions d'archivage est à mettre en place.

3.3. Maîtrise des documents

3.3.1. Création et modification:

Les documents :

- sont créés, modifiés, diffusés selon un processus maîtrisé, par un pharmacien en charge de l'assurance de la qualité ;
- sont vérifiés, approuvés, indexés, datés et signés par les personnes compétentes et autorisées ;
- font l'objet d'une liste de référence indiquant la version en vigueur ;
- sont connus et compris des utilisateurs ;
- sont tenus à jour et accessibles à ceux qui en ont besoin, tout en respectant le secret professionnel ;
- sont retirés de tous les points de diffusion et d'utilisation dès qu'ils ne sont plus valables, pour être archivés selon la réglementation.

Ils sont gérés par une procédure de maîtrise des documents qui prévoit leurs conditions de création, de modification, de gestion, de diffusion et d'archivage.

La procédure de maîtrise des documents permet de s'assurer que, lors de leur création ou de leur modification, les documents :

- sont conçus de manière homogène ;
- portent un titre ou un objet définissant leur domaine d'application ;
- ont une origine identifiable (structure et auteurs) ;
- sont indexés et comportent des indices de révision identifiant les versions ;
- comportent la mention des textes en vigueur et documents de référence, le cas échéant.

3.3.2. Gestion et diffusion

La procédure de maîtrise des documents décrit également :

- les modalités de diffusion des documents afin qu'ils soient connus, compris et accessibles, tout en assurant le respect du secret professionnel ;
- le nombre de copies diffusées ainsi que leur localisation, leurs destinataires ;
- le mode d'identification, de conservation, de localisation et de classement des originaux ;
- le processus de retrait des documents périmés ;
- un répertoire des procédures et modes opératoires en vigueur, tenu à jour par le pharmacien en charge de l'assurance qualité.

3.4. Documents nécessaires

3.4.1. Documents nécessaires à la validation de la faisabilité des préparations

Les critères de faisabilité de réalisation d'une préparation sont multiples et correspondent à des préoccupations réglementaires, scientifiques et techniques (cf. Chapitre 3.1.2.1. du présent guide).

S'il s'agit de médicaments expérimentaux, les principes énoncés sont également applicables à partir des éléments de faisabilité fournis par le promoteur.

Afin de pouvoir obtenir les informations les plus correctes possibles et de permettre l'analyse de cette faisabilité, la pharmacie dispose et/ou a accès à des sources documentaires appropriées et actualisées.

3.4.1.1. Données pharmaceutiques relatives aux matières premières : substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation

Ces données répondent aux spécifications des matières premières indiquées en annexe A § A.2.

3.4.1.2. Données toxicologiques et cliniques

Une recherche bibliographique appropriée permet de connaître les données toxicologiques et cliniques relatives au(x) substance(s) active(s) et excipients de la préparation.

La pertinence de la préparation est évaluée en terme de bénéfice / risque thérapeutique à partir des données bibliographiques en lien bien sûr avec le prescripteur qui peut être amené à motiver sa demande.

L'utilisation de la préparation est définie avec les prescripteurs, notamment pour les éléments suivants :

- l'indication thérapeutique ;
- les profils des patients (nourrissons, enfants, personnes âgées...) ;
- la posologie ;
- la voie d'administration.

Les situations difficiles ou inacceptables d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées sont prises en compte (cf. annexe B).

L'ensemble de ces données fait partie du document "Spécifications des préparations terminées".

3.4.2. Procédures et instructions générales

3.4.2.1. Réception des matières premières et articles de conditionnement

Le processus de réception de chaque matière première ou article de conditionnement fait l'objet d'une procédure et chaque livraison est enregistrée (cf. annexe A § A.1.).

L'étiquetage interne, la mise en quarantaine, le stockage des matières premières, des articles de conditionnement et des autres produits font également l'objet de procédures.

3.4.2.2. Opérations de préparation et de conditionnement

Les actes de préparation sont effectués selon des procédures ou modes opératoires écrits validés.

Des instructions de conditionnement sont également rédigées et dûment approuvées pour chaque produit ainsi que pour chaque type et chaque taille de conditionnement.

Les modes opératoires de préparation et de conditionnement peuvent être regroupés en un seul document.

Leur contenu est précisé à l'annexe A (§ A.6. et A.7. du présent guide).

3.4.2.3. Etiquetage des préparations terminées

Des procédures sont établies pour l'étiquetage des préparations terminées, en conformité avec la réglementation en vigueur (cf. annexe A § A.5. du présent guide).

La préparation terminée, jusqu'à la libération, est identifiée et est placée dans une zone de quarantaine.

Dans le cas où la surface disponible sur l'étiquette se révèle insuffisante, des indications écrites sur l'utilisation et la conservation de la préparation terminée accompagnent la dispensation.

Pour les préparations réalisées dans le cadre de la recherche biomédicale¹, l'étiquetage est conforme à l'article R. 5121-16 du CSP.

3.4.2.4. Echantillonnage et échantillothèque

Des procédures d'échantillonnage (matières premières, articles de conditionnement, préparation terminée) sont établies ; elles comportent des indications sur la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prélever des échantillons, les méthodes et le matériel à utiliser, les quantités à prélever, toute précaution de manipulation pour la sécurité des personnes et toute précaution à observer en vue d'éviter la contamination du produit ou toute détérioration de sa qualité.

Une procédure de gestion de l'échantillothèque est établie selon les dispositions du chapitre 1.5.6. et de l'annexe A §A.10 du présent guide.

3.4.2.5. Contrôle

Des procédures sont établies pour le contrôle des produits (matières premières, articles de conditionnement et préparations terminées), détaillant les méthodes, les spécifications et l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués sont enregistrés (cf. chapitre 2.3. du présent guide).

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles répondent l'ensemble des produits utilisés au cours de l'acte de la préparation et la préparation terminée.

¹ cf. article L. 5126-11 du CSP

Le contenu des spécifications des matières premières et des articles de conditionnement et celui des spécifications des préparations terminées sont décrits à l'annexe A § A.2. et A.3.

3.4.2.6. Libération des produits

Des procédures pour la libération (acceptation ou refus) des produits (matières premières, articles de conditionnement et préparations terminées, en fonction de la taille des lots préparés) sont validées par le pharmacien réalisant les préparations. Il est précisé que le relevé des anomalies figure dans le dossier de lot de la préparation et permet au pharmacien de préconiser des solutions pour le traitement de l'anomalie ou de la déviation détectée.

3.4.2.7. Enregistrement à l'ordonnancier

L'ensemble des dispensations de préparations terminées fait l'objet d'une transcription sur un livre-registre ou d'un enregistrement par tout système approprié (ordonnancier) conformément à la réglementation en vigueur (articles R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP). Cet ordonnancier peut être sur un support papier ou un support informatique, dans le respect des conditions définies au chapitre 3.2. Ces enregistrements chronologiques comportent notamment un numéro d'ordre chronologique, le nom de la préparation, la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec indication du numéro de lot de la préparation, le nombre d'unités délivrées, l'identification de la personne ayant réalisé la préparation, le nom et l'adresse du prescripteur (et, le cas échéant, le nom de l'établissement et du service de soins), les nom et prénom et adresse du patient, et la date à laquelle le médicament a été délivré.

3.4.2.8. Environnement

Des procédures sont établies, autant que de besoin, pour :

- l'accès aux locaux de préparation ;
- l'entretien des locaux, leur nettoyage et leur désinfection ;
- la gestion des déchets liés aux préparations ;
- la surveillance de l'environnement (qualité de l'air, de l'eau, état des surfaces...).

3.4.2.9. Personnels

Des procédures sont établies pour la formation, l'habillement et l'hygiène des personnels.

3.4.2.10. Matériels, équipements et zones critiques

Des procédures et instructions sont établies, autant que de besoin, pour l'utilisation des appareillages et des équipements, leur entretien, leur étalonnage et leur maintenance.

Des procédures sont établies pour les opérations de qualification des appareillages et des équipements dont les résultats font partie intégrante de la validation des procédés de préparation et de contrôle.

Les appareillages, les équipements et zones critiques (ex. : hottes à flux laminaire, isolateurs, balances, dispositifs de traitement d'eau et d'air, etc.) sont accompagnés d'un "cahier de suivi"(archivage selon durée de vie : cf. chapitre 3.5.) mentionnant, selon les cas, toutes les validations, les étalonnages, les opérations d'entretien, de nettoyage ou de maintenance avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations et la société en cas d'intervention extérieure.

3.4.2.11. Gestion des anomalies, des retours, des réclamations et des rappels de lots

Dans le cadre de cette gestion évoquée au chapitre 4 du présent guide, une fiche d'amélioration de la qualité ou un document similaire permet de notifier les incidents ou accidents liés aux préparations, à leur réalisation et à leur dispensation. Sur ce document

figurent des solutions préconisées pour le traitement de la non conformité constatée et le délai prévu pour la mise en œuvre d'un plan d'action.

Les responsabilités de l'examen et du traitement de l'incident ou l'accident sont définies. Toute préparation définie comme non conforme est détruite selon une procédure validée et écrite.

Comme pour tout médicament, une procédure de rappel de lots permet de rapatrier à la pharmacie toute préparation, dans les meilleurs délais.

3.4.3. Dossier de lot de la préparation

Un dossier de lot est constitué pour chaque lot préparé. Il est fondé sur les éléments correspondants des spécifications de la préparation terminée (cf. annexe A § A.3. du présent guide) et des modes opératoires de préparation. L'élaboration de ce dossier se fait avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Le dossier porte le numéro du lot préparé.

Le dossier de lot de la préparation est un élément essentiel en termes d'assurance de la qualité et de la traçabilité de la préparation. Il contient toutes les informations et documents utiles relatifs à la préparation (cf. annexe A § A.9. du présent guide).

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles répondent l'ensemble des produits utilisés au cours de l'acte de préparation et la préparation terminée. Le contenu des spécifications des matières premières et des articles de conditionnement et celui des spécifications des préparations terminées sont décrites à l'annexe A § A. 2. et A.3.

3.5. Archivage des documents

L'archivage des documents est conforme aux textes en vigueur et est décrit dans une procédure. L'archivage par un système informatisé répond aux dispositions définies au chapitre 3.2.5. du présent guide.

En fonction de la réglementation ^{1 2 3}, les durées minimales d'archivage des documents à la pharmacie sont décrites dans le tableau figurant ci-après.

¹ Arrêté du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières (J.O. du 25 octobre 1968)

² Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé

³ Articles R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP

Durée d'archivage des documents :

Désignation	Durée minimale de conservation	Observations
Ordonnancier (Enregistrement des dispensations)	10 ans	Art. R. 5125-45 et R. 5132-10 du CSP
Dossier de lot, Fiche de préparation et de contrôle ¹	1 an au moins après la date de péremption du lot concerné	
Documents relatifs à chaque lot de médicaments expérimentaux, ainsi que pour les préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales	5 ans après la fin de l'essai ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé	Art. R.5124-57-6 du CSP et Décision AFSSAPS relative aux bonnes pratiques de fabrication.
Enregistrements relatifs à la qualité ² Cahiers de suivi des appareillages, des équipements et installations	Selon règlement interne à l'établissement Selon durée de vie	
Cahiers de laboratoire de contrôles	5 ans après la date de libération du lot	

¹ Les dossiers de préparation, de contrôle sont conservés à la pharmacie pendant la durée prévue (1 an au moins après la date de péremption du lot concerné) puis, pour les PUI, devraient être versés aux archives de l'hôpital afin d'atteindre au total les vingt années d'archivage conformes aux dispositions de l'arrêté du 11 mars 1968 (Série R = états des préparations pharmaceutiques).

² Les enregistrements relatifs à la qualité sont tenus à jour, afin de démontrer que la qualité requise est obtenue et que le système fonctionne efficacement. Tous ces documents sont lisibles et identifiables. Ils sont archivés et conservés de façon à ce qu'ils puissent être retrouvés rapidement. Leur durée de conservation est établie et enregistrée.

Chapitre 4 - Gestion des anomalies, retours, réclamations et rappels de lots

4.1. Gestion des anomalies

L'évaluation de la préparation comporte un examen et une revue critique des documents de préparation, ainsi qu'une estimation concernant les anomalies par rapport aux procédures établies.

Le relevé des anomalies figure dans le dossier de lot de préparation (cf. chapitre 3.4.3. du présent guide) et permet au pharmacien de préconiser des solutions pour le traitement de la déviation constatée.

4.2. Préparations retournées

Les préparations retournées à la pharmacie sont inventoriées et sont détruites conformément à la réglementation en vigueur.

La destruction des préparations, par des organismes habilités selon les textes en vigueur relatifs à l'élimination des déchets, fait l'objet d'un rapport de suivi de cette opération, conservé dans le dossier de lot. En attendant leur destruction, elles doivent être identifiées comme telles et conservées dans un endroit dédié.

Pour la destruction des médicaments expérimentaux, il est nécessaire de tenir compte des dispositions spécifiques (cf. chapitre 8.1.12. et 14.).

4.3. Réclamations – Rappel des préparations

Le pharmacien s'assure de la mise en œuvre d'un système permettant l'enregistrement, le traitement des réclamations et, si nécessaire, le rappel des préparations concernées.

Des procédures documentées décrivent ces opérations qui sont à effectuer rapidement et rigoureusement.

Les réclamations concernant les préparations délivrées sont examinées, les causes des défauts de préparation sont recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne la préparation défectueuse elle-même, mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces défauts.

L'ensemble des analyses et des mesures prises est enregistré et conservé dans le dossier de lot.

Si le contrôle de la préparation incriminée révèle une non-conformité, une analyse d'autres lots peut s'avérer nécessaire.

Le pharmacien met en œuvre un plan d'action (actions correctives et délai de mise en œuvre, modification des procédures) afin d'éviter que le problème constaté se reproduise.

Le rappel de toutes les préparations incriminées est réalisé, notamment en informant le donneur d'ordre, grâce aux données présentes dans le dossier de lot de la préparation dans lequel figurent les copies des prescriptions ou tout autre élément permettant d'en assurer la traçabilité (cf. chapitre 3.4.3. du présent guide).

Toutes les préparations rappelées sont identifiées en tant que telles et stockées dans un endroit séparé et sécurisé en attendant la décision de destruction par le pharmacien. Un rapport détaillé des opérations de rappel dont un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées est rédigé et conservé dans le dossier de lot.

4.4. Effets indésirables

Au cas où les préparations sont responsables d'effets inattendus, indésirables ou néfastes, le pharmacien rappelle les préparations en question (cf. Chapitre 4.4.2. du présent guide) et les conserve à des fins éventuelles d'expertise.

Il remplit une déclaration d'effet indésirable qu'il adresse au centre régional de pharmacovigilance de sa région.

Chapitre 5 - Conditions de sous-traitance des préparations, des contrôles et du transport

5.1. Dispositions générales

La sous-traitance des préparations, du contrôle et des transports s'effectue dans le cadre contractuel dans le respect des textes en vigueur¹ et des présentes bonnes pratiques.

Dans le cadre de cette sous-traitance, afin d'éviter tout risque d'erreur, les commandes sont à effectuer par des moyens écrits (courrier, télécopie, message électronique...) dans lesquels le donneur d'ordre et le destinataire sont identifiés.

En cas de sous-traitance, un contrat de sous-traitance, signé par chacun des représentants des parties concernées, précise pour les préparations ou les contrôles réalisés, ou les modalités de transport mises en place, les rôles de l'établissement prestataire et celui de l'établissement ou de la structure bénéficiaire.

Ce contrat comporte une annexe technique précisant notamment :

- pour les préparations réalisées : les formes pharmaceutiques réalisées par le sous-traitant, les délais de réalisation incluant éventuellement la libération des lots, l'identification de l'établissement effectuant la libération des lots (cf. chapitre 1.5.4.), les conditions et délais de conservation ;
- pour les contrôles réalisés : les délais de réalisation, l'émission d'un certificat d'analyse daté et signé du responsable à l'en-tête de l'établissement réalisant les contrôles ;
- pour les modalités de transport : délai maximal d'acheminement, conditions particulières et délais de conservation, nom et adresse du prestataire réalisant le transport.

Les procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation, de contrôles et de transport sont rédigées, connues et approuvées par les co-contractants.

Le co-contractant ou son représentant bénéficiaire a accès à l'ensemble du système documentaire de l'établissement prestataire. Le pharmacien veille à ce que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir que les présentes bonnes pratiques sont respectées. Le prestataire fournit au pharmacien bénéficiaire la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité.

5.2. Sous-traitance des préparations

La sous-traitance d'une préparation n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation, y compris le conditionnement primaire.

Toute réalisation ou délivrance par un pharmacien d'une préparation magistrale fait immédiatement l'objet d'une transcription sur un livre registre ou d'un enregistrement par tout système approprié, dans les conditions définies à l'article R. 5125-45 du CSP. En particulier, l'identification de la personne ou du nom de la pharmacie sous-traitante ayant réalisé la préparation doit pouvoir être retrouvée.

Dans l'attente de l'adoption des règles relatives à l'étiquetage des préparations mentionnées à l'article L. 5121-20 3° du CSP, il est fortement recommandé que l'étiquetage des préparations terminées comporte les mentions prévues à l'annexe A § A.5. et qu'en cas de sous-traitance d'une préparation, le prestataire mette en place un étiquetage comportant le numéro de lot de la préparation réalisée et les mêmes mentions, à l'exception du numéro d'ordonnancier défini et apposé sur l'étiquette de la pharmacie dispensatrice.

¹ cf. Articles L. 5121-1, L.5126-2 et R.5126-10 du CSP.

5.3. Sous-traitance des contrôles

Le recours à la sous-traitance des contrôles est notamment justifié par l'insuffisance en certains équipements nécessaires à la réalisation de contrôles peu fréquents et/ou requérant une compétence particulière.

En cas de sous-traitance en totalité des contrôles des matières premières et des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire la totalité des éléments en sa possession concernant la formule et les conditions de préparation.

En cas de sous-traitance partielle des contrôles des matières premières, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire un échantillon de chaque contenant de matière première accompagné du certificat d'analyse correspondant du fournisseur, ainsi que les résultats des contrôles numériques et qualitatifs qu'il a lui-même réalisés, avec leurs spécifications, les méthodes d'analyses utilisées et une conclusion.

En cas de sous-traitance partielle des contrôles des préparations terminées, le pharmacien donneur d'ordre fournit au pharmacien prestataire un échantillon représentatif de la préparation.

Le prestataire émet un certificat d'analyse comportant les résultats des contrôles numériques et qualitatifs réalisés avec leurs spécifications, ainsi que les méthodes d'analyses utilisées ; une conclusion sur la conformité ou la non-conformité, au regard des analyses réalisées est à mentionner sur le certificat d'analyse correspondant au lot contrôlé, daté et signé par le responsable.

Bien que certains contrôles puissent être sous-traités, le pharmacien demeure responsable in fine de la qualité de la matière première qu'il met en œuvre lors de la réalisation de la préparation et ce, au vu notamment des résultats des contrôles fournis par le sous-traitant.

Cette responsabilité repose notamment :

- sur l'agrément des fournisseurs, l'examen des bulletins d'analyse et les conclusions sur la conformité des résultats au regard des spécifications ;
- dans le cas de sous-traitance d'une partie des contrôles, sur le respect des dispositions prévues dans le contrat de sous-traitance et dans le chapitre relatif à la sous-traitance des analyses du présent document et sur la base des textes réglementaires.

5.4. Sous-traitance des transports

Toute préparation terminée destinée à être transportée est pourvue d'un emballage adéquat suffisamment solide pour exclure toute altération du contenu et permettre en toute sécurité les manipulations nécessaires, liées à l'acheminement des préparations en-dehors de l'officine ou de la pharmacie à usage intérieur. Lorsqu'elles sont requises, les conditions particulières de conservation (sensibilité à la chaleur ou au froid, durée) sont à respecter.

Le transport des préparations terminées se fait dans des conteneurs ou des paquets clos, de préférence fermés à clef ou disposant d'un système de fermeture assurant la même sécurité et comportant les noms et adresses de l'expéditeur et du destinataire.

Partie II

**Lignes directrices particulières communes
aux officines de pharmacie et aux pharmacies
à usage intérieur**

Chapitre 6 - Préparations de médicaments stériles

6.1. Principes

6.1.1. L'ensemble des dispositions générales relatives à la préparation, au contrôle et à la documentation est applicable aux préparations stériles, ainsi que les dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

6.1.2. La préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. Outre les moyens adaptés en locaux et matériels, la qualité dépend de la mise en place d'un système de gestion de la qualité comprenant notamment des procédures et instructions tant sur les méthodes de préparation que sur la qualification et la maintenance des appareils et des installations. La formation des personnels impliqués et son évaluation régulière sont organisées. La garantie de la stérilité et des autres aspects qualitatifs des médicaments ne dépend pas uniquement de contrôles réalisés en fin de fabrication ou sur les préparations terminées, mais également de la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, de la validation et la maîtrise des procédés de préparation et des contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement, ainsi que de la qualification du personnel.

6.2. Procédés de préparation

6.2.1. Matières Premières :

Les matières premières utilisées pour la préparation des médicaments stériles sont soit des matières premières à usage pharmaceutique soit des spécialités pharmaceutiques stériles (cf. chapitre 1.2. du présent guide). Les matières premières utilisées répondent aux spécifications de la pharmacopée concernant notamment la contamination microbiologique initiale et les endotoxines bactériennes.

6.2.2. Procédés :

Il existe trois principaux procédés de préparation :

- la stérilisation terminale ;
- la filtration stérilisante ;
- la préparation aseptique.

6.2.2.1. Stérilisation terminale :

Lorsqu'elle est envisageable, la stérilisation par la chaleur humide est la méthode de choix, sauf justification.

La préparation, en particulier sa ou ses substance(s) active(s), présente des caractéristiques physico-chimiques lui permettant d'être stérilisée. Les conditions de stérilisation font l'objet d'une validation appropriée. Les paramètres de chaque cycle de stérilisation font l'objet d'un enregistrement.

La préparation terminée est présentée dans un conditionnement d'une qualité répondant aux exigences de la pharmacopée pour les produits stériles.

Des mesures sont prises afin d'éviter la présence d'endotoxines bactériennes dans les contenants intermédiaires utilisés lors de la préparation et dans le contenant final.

6.2.2.2. Filtration stérilisante

Certains principes actifs ou matières premières qui ne peuvent pas faire l'objet d'une stérilisation terminale peuvent être traités par filtration, avec un type de filtre reconnu satisfaisant, en conformité avec les exigences de la pharmacopée.

Le procédé et l'environnement de fabrication sont choisis de façon à limiter les risques de contamination microbienne ; ils font régulièrement l'objet de contrôles appropriés.

L'équipement, les récipients, les fermetures et les fluides en contact avec la solution, et si possible, les composants de la préparation sont soumis à un procédé de stérilisation approprié.

La filtration est à effectuer aussi près que possible du point de remplissage. Les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions aseptiques.

Les solutions sont filtrées sur un filtre stérile à pores de diamètre nominal inférieur ou égal à $0,22 \mu\text{m}$, ou sur un autre type de filtre possédant des propriétés de rétention bactérienne équivalentes. La nature du filtre stérilisant est précisée. La conformité de chaque lot de filtre est garantie par un certificat du fournisseur.

Il convient de tenir compte de la contamination microbienne (biocharge) avant filtration.

Du fait des risques supplémentaires que comporte la filtration, par rapport aux autres méthodes de stérilisation, il peut être recommandé de procéder à une pré-filtration sur un filtre antibactérien dans les cas où il est impossible de limiter la contamination microbienne par d'autres moyens. L'intégrité des filtres est à vérifier après usage, quand la conception du filtre le permet.

Toute anomalie observée durant le processus de filtration est enregistrée et examinée.

6.2.2.3. Préparation aseptique

La préparation aseptique concerne toutes les préparations pour lesquelles la stérilisation dans le conditionnement final est impossible.

L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant des matériels de préparation stérilisés selon les méthodes décrites à la pharmacopée.

Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone à atmosphère contrôlée telle que définie au chapitre 6.5.

6.2.2.3.1. Préparation aseptique en système clos

Définition du système clos : "Procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement."

Sauf en cas d'un risque toxique (cf. chapitre 7 "Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses du présent guide), il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A (cf. Chapitre 6.4.1.) peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat. Cependant l'utilisation de flacons avec un bouchon en élastomère percutable quand ceux-ci existent doit être préférée.

La préparation est exclusivement réalisée avec du matériel stérile et non réutilisable (par exemple seringues, aiguilles, système de transfert, système de filtration, contenant final) et avec des matières premières stériles.

Les matières premières utilisées sont principalement des spécialités pharmaceutiques autorisées en France. Elles sont présentées sous forme de poudre ou de lyophilisat à reconstituer, de solution, de suspension ou d'émulsion.

Les préparations terminées sont des solutions stériles ou des systèmes dispersés stériles issus d'une ou plusieurs des opérations (transfert, dissolution, dilution) en système clos et présentées dans un contenant stérile adapté à l'administration.

Lorsqu'elle est envisageable, la préparation aseptique en système clos est la méthode de choix.

6.2.2.3.2. Préparation aseptique en système ouvert

La préparation aseptique est considérée en système ouvert dès lors qu'une des étapes de préparation n'est pas réalisée en système clos selon la définition donnée dans le présent document.

Une attention particulière est portée sur les contenants intermédiaires, concernant leur qualité microbiologique et la présence éventuelle d'endotoxines bactériennes.

La préparation aseptique en système ouvert est associée à une filtration stérilisante (filtre stérilisant à 0,22 μ m).

6.3. Niveaux de risques

Deux types de risques sont individualisés :

- le risque pour la préparation et pour le patient (risque de contamination microbiologique) ;
- le risque pour le manipulateur et pour l'environnement (principes actifs toxiques, notamment médicaments cytotoxiques, antiviraux, radiopharmaceutiques et médicaments contenant tout ou partie des Organismes Génétiquement Modifiés).

Pour chacun de ces deux risques, il est possible d'individualiser des niveaux qui conditionnent le choix de l'équipement et de l'environnement.

6.3.1. Risque de contamination microbiologique

6.3.1.1. Procédés par filtration stérilisante et préparation aseptique

Deux niveaux de risque sont définis :

6.3.1.1.1. Risque « faible » de contamination microbiologique

Si la préparation est réalisée en système clos, avec du matériel stérile et non réutilisable (seringues, aiguilles, système de filtration, contenant final) et avec des matières premières stériles, le risque de contamination microbiologique est considéré comme faible.

6.3.1.1.2. Risque « élevé » de contamination microbiologique

Si au moins une des étapes de la préparation est réalisée en système ouvert, le risque de contamination est considéré comme élevé.

6.3.1.1.3. Risque inhabituel pour les préparations avec stérilisation terminale

Un risque inhabituel de contamination microbiologique du produit est dû, par exemple, au fait que le produit constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes, ou qu'il ne peut être filtré avant remplissage, ou que le procédé de préparation entraîne une période d'attente avant la stérilisation.

6.3.1.2. Risque pour le personnel et pour l'environnement

Trois niveaux de risques sont individualisés en fonction de la présentation et des manipulations réalisées sur les produits à risque (cf. chapitre 7.5. "Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses" du présent guide).

6.4. Locaux et équipements

6.4.1. Définition des zones d'atmosphère contrôlée

Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées.

Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée qui sont classées selon leur niveau de contamination. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées.

Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones sont conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air au « repos ». On entend par « au repos », la situation où l'installation avec le matériel de production en place est achevée et opérationnelle, sans que les opérateurs soient à leur poste. On entend par « en activité », la situation où les installations fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu de personnes.

Aux fins de préparation de médicaments stériles, 4 classes de zones d'atmosphère contrôlée sont distinguées :

Le tableau 1 donne les caractéristiques particulières de ces différentes zones « au repos » et « en activité ».

Tableau 1 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée.

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m3, de taille égale ou supérieure à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos correspondent approximativement aux classifications de l'ISO : classes A : ISO 4.8, B : ISO 5, Classe C : ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité), classe D : ISO 8.

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « au repos » sont à respecter en l'absence de personnel, à l'arrêt de la fabrication après un temps d'épuration dépendant des caractéristiques de l'installation.

Les caractéristiques particulières indiquées dans la colonne « en activité », pour la classe A, sont maintenues dans l'environnement immédiat de la préparation et/ou de son récipient lorsque ceux-ci sont en contact direct avec l'environnement (système ouvert).

En activité, il peut être admis qu'il n'est pas toujours possible de démontrer la conformité au niveau requis de contamination particulière, lors de manipulation de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) générant des particules ou des gouttelettes.

Les opérations aseptiques sont fréquemment surveillées par des méthodes utilisant des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des contrôles de surface (prélevés au moyen de géloses contact et/ou d'écouvillons). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les surfaces sont contrôlées selon une périodicité définie. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en-dehors des phases de préparation, par exemple après les opérations de validation, de maintenance, de nettoyage ou de désinfection.

Les recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.

CLASSE	Limites recommandées de contamination microbiologique (a)			
	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diamètre 90 mm) ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diamètre 55 mm) ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) il s'agit de valeurs moyennes

b) certaines boîtes de pétri peuvent être exposées pendant moins de 4 heures

Au repos, les zones sont soumises à une surveillance régulière afin de contrôler la qualité particulière correspondant aux différentes classes.

Les zones sont soumises à une surveillance microbiologique « en activité » afin de détecter un niveau inhabituel de contamination.

Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures imposent des mesures correctives.

Les résultats de la surveillance sont pris en compte lors de la libération des préparations terminées.

6.4.2. Zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire

Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux dont le renouvellement d'air associé à un système de filtration haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) permet de répondre aux classes d'empoussièrement définies dans le chapitre 6.4.1.

Les locaux sont placés en surpression par rapport à l'environnement extérieur. Les écarts de pression entre locaux adjacents relevant de classes différentes sont de 10 à 15 Pascals et sont surveillés. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de gradient de pression et ce gradient de pression est régulièrement relevé ou consigné de toute autre manière et si possible relié à un système d'alarme.

Une gradation de la qualité particulaire et microbiologique est respectée entre les différents locaux afin que la zone de préparation située sous un flux d'air laminaire présente les qualités particulaire et microbiologique les plus élevées (classe A). Une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et un balayage efficace de la zone sont maintenus.

L'entrée dans ces zones se fait par des sas réservés au matériel, aux matières premières et/ou au personnel. Les zones d'atmosphère contrôlée sont maintenues à un niveau de propreté approprié et sont alimentées en air filtré sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis. Pour atteindre les classes B, C et D, le nombre de renouvellement d'air est adapté à la taille du local ainsi qu'aux équipements et effectifs qui y sont présents. Le système du traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres HEPA pour les classes A, B et C, et conçu pour que la totalité des effluents gazeux soient rejetés à l'extérieur de la pièce à distance de présence humaine et doivent protéger les opérateurs et l'environnement.

Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillage et de diminuer ainsi la contamination microbienne et particulaire des vêtements protecteurs.

Les différentes portes d'un sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps.

Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient une pression positive en toutes circonstances. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme.

Le schéma aéraulique n'augmente pas le risque de contamination ; il convient, par exemple, d'éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine, vers une zone de plus haut risque pour la préparation.

Le schéma aéraulique devra tenir compte également du risque pour le manipulateur et pour l'environnement.

Une surveillance en routine des zones d'atmosphère contrôlée est effectuée et comprend des essais de laminarité, de vitesse, de débit et d'intégrité des filtres.

6.4.3. Isolateur

6.4.3.1. Définition

L'isolateur est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement.

Les isolateurs peuvent être constitués d'une paroi souple ou rigide dont le maintien de l'intégrité (étanchéité, absence de fuites) est régulièrement vérifié. L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome, pourvu en amont et en aval de filtres HEPA. Le système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression ou en dépression avec un différentiel de pression correspondant aux recommandations du fabricant.

Les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe (cf. chapitre 6.5.2. critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée), sauf dans les cas prévus par le chapitre 7.

6.4.3.2. Conditions d'accès :

L'entrée dans le local, s'il est soumis à une classe d'atmosphère contrôlée, se fait par un sas permettant l'accès à l'isolateur situé à l'intérieur de ce local.

Les opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont les plus importantes sources potentielles de contamination microbiologique. Ces opérations d'entrée et de sortie font l'objet de procédures validées et mises en application, prenant en compte les demandes urgentes éventuelles.

Les dispositifs de préparation et l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation ou au contrôle dans l'isolateur sont obligatoirement soumis à un cycle de stérilisation.

Les entrées dans l'isolateur de travail sont réalisées stérilement selon un processus validé, soit par la mise en œuvre d'une technique de stérilisation chimique, soit à l'aide de dispositifs de transfert étanches.

La stérilisation chimique peut être obtenue par un gaz stérilisant, notamment l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène. Il convient de valider cette opération.

Une surveillance en routine est effectuée et comprend notamment des essais d'étanchéité de l'isolateur, de ses annexes et des gants de manipulation.

6.4.4. Matériels

Dans la mesure du possible, les matériels, les appareils et les installations techniques sont conçus et installés afin que les interventions, l'entretien et les réparations soient effectués à l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Lorsque l'entretien des matériels est effectué au sein de la zone d'atmosphère contrôlée, et s'il apparaît que les conditions de propreté et/ou de stérilité n'ont pas pu être maintenues pendant les opérations d'entretien, cette zone est nettoyée, désinfectée et éventuellement stérilisée avant toute nouvelle préparation.

En cas de conditionnement sous forme d'ampoules injectables, l'emploi d'ampoules bouteilles est fortement recommandé afin d'éviter notamment tout risque de défaut de qualité de préparation.

6.4.5. Nettoyage-Désinfection-Stérilisation

Le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels.

Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée.

L'aérosolisation de solutions désinfectantes permet de diminuer la contamination microbienne dans les zones d'atmosphère contrôlée. Le choix de ces solutions est validé.

L'utilisation d'un agent stérilisant par vaporisation dans l'isolateur et ses annexes est obligatoire.

Une surveillance microbiologique régulière des zones à atmosphère contrôlée est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien.

La validation de la stérilisation est à effectuer avec l'utilisation d'une charge représentative de l'activité et à l'aide d'indicateurs biologiques.

6.4.6. Qualification des installations et équipements

Tous les équipements et installations de la zone d'atmosphère contrôlée sont qualifiés selon les textes, normes et référentiels en vigueur (cf. glossaire et chapitre 1.1.11). A l'issue de la qualification des installations et équipements, les fréquences de contrôle d'air et de surface sont alors à prédéfinir en fonction de leur utilisation et des anomalies éventuellement rencontrées.

6.4.7. Maintenance

Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan préétabli. Les interventions n'affectent pas le fonctionnement des zones d'atmosphère contrôlée.

6.5. Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement

La zone d'atmosphère contrôlée peut être de différentes natures :

- un flux d'air laminaire (classe A) dans une salle d'atmosphère contrôlée ;
- un isolateur (classe A) en surpression ou en dépression.

Les tableaux ci-après fournissent des indications sur les opérations qui sont réalisées dans les différentes classes et qui tiennent compte des niveaux de risque définis au chapitre 6.3. précédent.

6.5.1. Stérilisation terminale

Avec risque inhabituel de contamination microbiologique :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Préparation	Classe C	Classe C
Remplissage	Classe A	Classe C*

* sauf en cas de préparation en isolateur en surpression (voir chapitre 6.5.2.)

Sans risque inhabituel de contamination microbiologique :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Préparation	Classe D	Classe D
Remplissage	Classe C	Classe D

6.5.2. Préparation aseptique et filtration stérilisante

Avec risque de contamination microbiologique élevé :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe B

Avec risque de contamination microbiologique faible :

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en surpression	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe C

6.5.3. Préparation aseptique et filtration stérilisante pour les substances dangereuses

	Zone de préparation	Environnement immédiat
Isolateur en dépression	Classe A	Classe C
Isolateur en surpression***	Classe A	Classe D
Salle à atmosphère contrôlée avec hotte à flux d'air laminaire	Classe A	Classe B* Classe C**

* : en cas de risque de contamination microbiologique élevé

** : en cas de risque de contamination microbiologique faible

*** : utilisation possible si emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de l'isolateur

Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement.

6.6. Personnel

Le nombre de personnes présentes dans les zones de préparation est minimum. L'accès aux différentes zones est limité, le déplacement du personnel dans ces zones est maîtrisé.

Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et de maintenance) employées dans ces zones reçoivent une formation appropriée et évaluée. Cette formation comporte notamment des éléments d'hygiène et de microbiologie. Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex. : personnel de sociétés d'entretien ou de construction) est formé et surveillé attentivement.

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Les membres du personnel participant à la préparation de médicaments stériles signalent toute affection qui pourrait constituer un risque de contamination. Il convient de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter la contamination des locaux et des préparations par toute personne présentant une infection.

Les vêtements, y compris les gants, les masques et autres protections, et leur qualité sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail. Ils sont portés de façon à protéger le produit des contaminations.

Un vêtement protecteur propre et stérile, ainsi que masques, gants et autres protections sont portés par chaque opérateur en zone de classe A/B.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

- Classe D : Les cheveux et, le cas échéant, la barbe sont couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés sont à porter. Des mesures appropriées sont prises en vue d'éviter

toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

- Classe C : Les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache sont couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que de chaussures ou couvre-chaussures adaptés sont à porter. Le tissu ne libère virtuellement pas de fibres ou de particules.
- Classe A/B : Une cagoule enferme totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule est reprise dans le col de la veste ; un masque couvre le visage pour éviter l'émission de gouttelettes. Des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées sont à porter. Le bas du pantalon est enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne libère virtuellement ni fibres ni particules et retient les particules émises par l'opérateur.

Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure de ces zones.

Le changement et le lavage des vêtements s'effectuent selon une procédure destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

6.7. Préparation

Des précautions sont prises aux différents stades de la préparation pour diminuer les risques de contamination.

Les activités sont limitées au minimum dans les zones d'atmosphère contrôlée, et particulièrement lors de préparations aseptiques. Les mouvements des opérateurs présents dans la zone sont mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs.

La température ambiante et l'humidité sont maîtrisées, notamment en raison du type de vêtements portés dans ces zones classées.

Dans la mesure du possible, les récipients et les produits susceptibles de libérer des particules ne sont pas introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en zone d'atmosphère contrôlée, lors de préparations aseptiques, sont stérilisés et introduits dans la zone selon un système validé de transfert ne permettant pas l'introduction de contaminants.

L'intervalle de temps entre le lavage, le séchage et la stérilisation des accessoires, des récipients et du matériel, ainsi qu'entre la stérilisation et l'utilisation, est le plus court possible. Une durée limitée est fixée en fonction des conditions de stockage.

Après leur nettoyage, les accessoires, les récipients et le matériel sont manipulés de façon à ne pas être recontaminés.

L'intervalle de temps entre le début de la préparation de la solution, sa filtration et sa stérilisation est le plus bref possible.

Il est préférable d'utiliser des matières premières stériles. Dans le cas de préparations réalisées à partir de matières premières non stériles, le niveau de contamination initiale des matières premières est minimal.

La validation des procédés de préparation aseptique comprend une simulation du procédé à l'aide d'un milieu de culture. L'essai de simulation se rapproche le plus possible des procédés de préparation aseptique et en comprend toutes les étapes. Cette simulation est répétée après toute modification importante de l'équipement et du procédé. Le nombre de récipients contenant le milieu de culture est suffisant pour que l'évaluation soit fiable.

Il convient de veiller à ce que les opérations de validation n'entraînent aucun risque pour les préparations.

6.8. Contrôle de qualité

Quelle que soit la taille du lot, la garantie de la stérilité est assurée par le respect d'un ensemble de conditions et de paramètres couvrant en particulier la qualification des installations et des équipements, la qualité des matières premières et des articles de conditionnement, la validation et la maîtrise des procédés de préparation et de stérilisation, les contrôles microbiologiques et particuliers de l'environnement et la formation initiale et continue du personnel.

L'essai de stérilité appliqué à la préparation terminée est considéré comme le dernier d'une série de contrôles permettant de garantir la stérilité.

Les échantillons prélevés pour l'essai de stérilité sont représentatifs du lot dans les conditions prévues par la pharmacopée dans le cas de production en série. Pour les préparations magistrales dont la taille des lots ne permet pas de suivre les prescriptions de la Pharmacopée Européenne, le pharmacien en charge de la libération évalue le risque associé à la stérilité en prenant en compte, notamment, les différents paramètres critiques lui permettant d'avoir une garantie suffisante en vue de la libération de la préparation.

Les préparations injectables préparées à partir de matières premières non apyrogènes, à l'exclusion des spécialités pharmaceutiques stériles, font l'objet d'un essai des endotoxines bactériennes selon les exigences de la pharmacopée.

Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement

7.1. Principes

7.1.1. Les substances et préparations dangereuses, de nature biologique ou chimique, sont classées en plusieurs catégories¹ selon la nature du risque d'intoxication et l'étiquetage requis.

Le risque lié à la réalisation de la préparation dépend de la nature du produit et augmente avec :

- la concentration en produit à risque et sa toxicité intrinsèque ;
- la quantité de produit en contact direct avec l'environnement ;
- la dispersion du produit dans l'air ;
- le temps d'exposition.

7.1.2. La protection des personnes qui manipulent ces produits est assurée par la mise en place d'une organisation appropriée.

L'exposition aux produits à risque peut se faire :

- par contact direct (en particulier en cas de piqûre accidentelle) ;
- par ingestion ;
- par émission de vapeurs ;
- par aérosolisation ;
- par émission de poussières ;
- par émission d'éléments biologiques (bactéries, virus, médicaments contenant tout ou partie des Organismes Génétiquement Modifiés).

Les risques de contact diffèrent selon que la manipulation des produits concerne des liquides ou des poudres (cf. chapitre 7.5.).

7.1.3. Les préparations contenant des substances dangereuses suivent les règles générales du présent guide ainsi que celles des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière². En outre, les médicaments radiopharmaceutiques et les préparations stériles sont manipulés selon leurs lignes directrices particulières (cf. chapitres 6 et 9 du présent guide).

7.2. Personnel

Le personnel manipulant des substances dangereuses est qualifié et régulièrement formé. Une formation initiale et continue spécifique est donnée au personnel concernant la nature des produits manipulés, les risques encourus et les dispositifs de protection adaptés. Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, au transport des déchets.

La protection des femmes enceintes ou allaitantes doit être assurée dans les conditions prévues par le droit du travail³.

L'habillement et les équipements sont adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru, notamment au cours des opérations de nettoyage de l'intérieur de la zone de travail et de changement de matériel.

¹ Articles L. 5132-2 et R. 5132-46 du CSP

² Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n°2001-BOS 2 bis

³ Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 (JO 03/02/2001) établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail

Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction.

Les incidents de manipulation lors de la préparation, du contrôle ou de la délivrance de produits à risque font l'objet d'un enregistrement par le médecin du travail et le pharmacien selon une procédure appropriée. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence en cas d'accident sont disponibles sur place. Il comporte notamment sa procédure d'utilisation.

7.3. Locaux

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation contenant des substances dangereuses, sauf exception justifiée.

En ce qui concerne les préparations stériles, les locaux répondent également aux dispositions du chapitre 6 "Préparation de médicaments stériles". La protection du produit, du personnel et de l'environnement est assurée, notamment par la mise en place d'un système d'assurance qualité.

Pour ces préparations contenant des substances dangereuses, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises en termes de validations préalables et d'application des procédures de nettoyage, décontamination et de désinfection des locaux, des équipements et des matériels utilisés.

En ce qui concerne les médicaments radiopharmaceutiques, les locaux répondent également aux dispositions du chapitre 9 "Préparation de médicaments radiopharmaceutiques".

Les locaux sont identifiés par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions, risques, ...).

La communication entre les différents locaux se fait par des sas adaptés et des dispositifs audio/visuels appropriés. Il est important que les pièces permettent un contact visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en œuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident.

Les mouvements d'entrée et de sortie des matières premières, des articles de conditionnement, des produits, du matériel et du personnel se font sans remettre en cause la sécurité du dispositif de protection.

Le local de stockage des matières premières et articles de conditionnement permet de limiter le nombre de ces matériaux dans le local de préparation et ainsi de faciliter le nettoyage et d'éviter les risques de bris ou de confusion. Les transferts se font par l'intermédiaire de conteneurs hermétiques étiquetés permettant un transfert sécurisé.

Toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc.) sont conçues pour une parfaite inertie chimique évitant les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque et sont faciles à nettoyer.

Les évacuations d'eau et de fluides disposent de systèmes appropriés pour éviter la contamination de l'environnement. Le système de ventilation des locaux est indépendant et également conçu de façon à éviter la contamination de l'environnement.

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter la contamination du local de préparation (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") et éviter l'accumulation de produits toxiques. La zone est en dépression par rapport à l'environnement extérieur, sauf en cas d'emploi d'un système de transfert étanche à l'intérieur de la ZAC placée en surpression.

Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques.

Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.

7.4. Matériels

Selon les produits et la nature des opérations effectuées, les matériels et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus (risque de contamination croisée, risque de biocontamination, risque de contact cytotoxique,...). Le risque dépend également de la méthode de travail retenue.

En ce qui concerne les préparations stériles et les médicaments radiopharmaceutiques, les matériels répondent également aux dispositions des chapitres correspondants.

Les matériels de préparation, non à usage unique, utilisés pour les produits à risque sont dédiés à cette activité. Ils sont faciles à nettoyer pour limiter la contamination chimique.

Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical, adaptés à la fabrication des produits à risque avec une évacuation extérieure appropriée à la protection de l'environnement et sans possibilité de mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement ou de l'officine. Ils sont dans un environnement adapté pour la réalisation de préparations stériles (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles"). Lorsque le poste de sécurité microbiologique est au repos, un dispositif de fermeture approprié est nécessaire pour éviter tout risque éventuel de dissémination hors du poste de travail.

Pour les préparations pulvérulentes non stériles, les isolateurs sont en dépression. L'environnement peut être non classé mais à accès contrôlé.

Les enceintes sont conçues pour que les filtres soient remplacés et que la maintenance soit assurée en limitant la contamination.

7.5. Préparation

La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés.

Le risque d'exposition lors de la manipulation de substances dangereuses peut être classé en 3 niveaux :

Risque faible (forme liquide)	Risque Modéré (forme liquide)	Risque élevé (forme pulvérulente)
Injection dans un contenant clos Dissolution dans un contenant clos Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants Filtration en ligne dans un récipient clos	Ouverture des ampoules Injection dans un contenant ouvert Dissolution dans un contenant ouvert Filtration dans un contenant ouvert	Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition

Les méthodes de préparation et les mesures de protection des contaminations chimiques et microbiologiques (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") sont adaptées en fonction de ces 3 niveaux. Les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible sont à privilégier. Un système de protection adapté est utilisé : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement.

La séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier pour éliminer les risques de contact. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, assure une protection maximale. Il est recommandé d'utiliser de préférence un conditionnement en flacons à bouchons percutables et/ou équipés de dispositifs de transfert par rapport aux ampoules quand ils sont disponibles.

Les méthodes de nettoyage sont appropriées et validées.

7.6. Conditionnement

L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible.

Si possible les préparations contenant des substances dangereuses sont présentées prêtes à l'emploi, c'est à dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.

L'emballage secondaire assure la protection de la préparation dans son emballage primaire. L'utilisation et les caractéristiques de l'emballage secondaire sont déterminées en fonction des risques de détérioration de l'emballage primaire jusqu'à son utilisation et notamment en cas de bris ou de fuite.

La fermeture de chaque emballage est contrôlée.

7.7. Etiquetage

L'étiquetage suit les règles générales des présentes bonnes pratiques et de la réglementation en vigueur. Il comporte, de plus, les mentions permettant d'indiquer les conditions particulières de conservation, de transport et d'élimination, de manipulation et les risques(s) encouru(s).

7.8. Contrôle

Les mêmes précautions que celles définies pour la réalisation de la préparation conduisent à l'établissement de procédures particulières concernant la protection du personnel, l'échantillonnage et les contrôles de matières premières, et des préparations terminées.

7.9. Transport des préparations contenant des substances dangereuses

Les préparations sont transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température, délai, protection contre la lumière si nécessaire...).

Après le transport, chaque fois que cela est possible, l'absence de contamination chimique du conditionnement par les produits à risque est vérifiée.

7.10. Rejets et déchets

L'élimination des déchets toxiques est conforme à la réglementation en vigueur.

Des dispositions adaptées sont prises pour éliminer ou traiter les effluents en provenance des locaux de préparation.

Une zone spéciale est prévue pour les vêtements contaminés qui sont nettoyés séparément s'ils ne sont pas à usage unique. Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaires à une utilisation multiple.

Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés.

La durée de stockage des déchets est limitée dans le temps.

7.11. Gestion des anomalies et des réclamations

Aucune préparation n'est libérée et distribuée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies.

Les réclamations concernant les préparations contenant des substances dangereuses délivrées sont examinées, conformément au chapitre 4.3. du présent guide.

Toute préparation non conforme est identifiée, isolée et conservée dans une protection adéquate jusqu'à la détermination de la cause de la non-conformité. Toute anomalie est examinée et enregistrée. Une action corrective est mise en œuvre dans les meilleurs délais.

Si la non conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ni à un non-respect du mode opératoire et si l'anomalie a entraîné des effets indésirables graves ou inattendus non répertoriés dans la bibliographie, une déclaration est faite au centre régional de pharmacovigilance.

7.12. Documents

En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations au chapitre 3 "Gestion de la qualité et documentation", certaines procédures spécifiques sont mises en œuvre :

- Les mesures de protection et de sécurité ;
- La mise à jour des fiches de données de sécurité ;
- La conduite à tenir en cas d'incident en cours de fabrication, de défaillance d'un dispositif, etc. ;
- Le nettoyage et inactivation si possible des produits à risque sur les surfaces inertes ;
- L'élimination des déchets ;
- La réception d'emballages endommagés ;
- La destruction des produits périmés et/ou non administrés.

Les interventions du personnel étranger au service, et notamment, celui des services d'entretien et de maintenance sont enregistrées.

La liste des antidotes, lorsqu'ils existent, est établie.

Partie III
**Lignes directrices spécifiques aux
pharmacies à usage intérieur**

Chapitre 8 - Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux

8.1. Principes

8.1.1. Les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales mentionnées à l'article L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnée à l'article L. 5126-5, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L. 5126-5, L. 5126-11, R. 5126-9 et R. 5126-16 du CSP). Dans ce cas, l'autorisation précise la forme pharmaceutique ou, à défaut, la nature des produits, ainsi que les opérations réalisées (par exemple : préparation, conditionnement y compris étiquetage et ré-étiquetage).

8.1.2. Les promoteurs de recherches biomédicales informent préalablement le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé des modalités de ces recherches et des conditions éventuelles de réalisation de préparations destinées à ces recherches (articles L. 5126-11 et R. 1123-64 du CSP). Le pharmacien obtient notamment du promoteur les renseignements nécessaires à la réalisation des préparations et leurs contrôles ainsi qu'à la rédaction des procédures et instructions nécessaires. Le promoteur a accès au système d'assurance de la qualité de la PUI pour la préparation des médicaments expérimentaux.

8.1.3. L'analyse de faisabilité (cf. chapitre 3.1.2.1. et 3.4.1. du présent guide) est préalable à toute réalisation de préparations et repose en partie sur les informations transmises par le promoteur au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur, conformément aux exigences réglementaires. Le pharmacien peut refuser une préparation selon les principes édictés dans le chapitre 1.1.3. du présent guide.

8.1.4. Ce chapitre s'applique également :

- aux spécialités pharmaceutiques faisant l'objet d'un déconditionnement / reconditionnement dans le cadre de la recherche biomédicale en vue de la préparation de médicaments expérimentaux ;
- aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales (voir glossaire du présent guide) et qui ne sont pas des médicaments expérimentaux.

Ces préparations sont réalisées conformément aux principes généraux précédemment énoncés (chapitres 1 à 5 du présent guide), ainsi qu'aux lignes directrices particulières du présent guide le cas échéant.

Le promoteur veille à ce que les préparations soient conformes à la demande d'autorisation de recherche biomédicale mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP et qu'elles aient une qualité et une présentation appropriées aux objectifs de la recherche, en tenant compte de l'origine des produits qu'ils aient ou non une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement.

8.1.5. Conformément aux dispositions de l'article R. 5126-9, les opérations de préparation, de conditionnement et de libération des lots de préparations de médicaments expérimentaux et de préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales sont effectuées conformément aux textes en vigueur (articles R. 5124-57-1 à R. 5124-57-6 du CSP, points 38 à 42 de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication), ainsi qu'aux dispositions du présent guide (chapitres

1 à 5 et lignes directrices particulières), le cas échéant, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

Les dispositions de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication sont adaptées par le présent guide aux conditions de réalisation de ces préparations par les PUI. Les points non repris dans les chapitres généraux sont présentés ci-dessous aux points 8.1.6. à 8.1.14.

8.1.6. Toute préparation ne peut être effectuée que sur commande du promoteur au pharmacien. Elle est formulée par écrit et suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté.

8.1.7. Les préparations de médicaments expérimentaux sont en général conditionnées individuellement pour chaque personne qui se prête à la recherche biomédicale. Le nombre d'unités à conditionner est spécifié avant le début des opérations de conditionnement ; il tient compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif est établi pour s'assurer que les bonnes quantités de produits ont été utilisées à chaque étape des opérations.

8.1.8. Cas du médicament utilisé comme référence :

Si un médicament doit subir des modifications, des données sont disponibles (par exemple : stabilité, dissolution comparative, biodisponibilité) pour prouver que ces modifications n'altèrent pas de manière significative les caractéristiques initiales de qualité du médicament.

La date de péremption indiquée sur le conditionnement d'origine du médicament utilisé comme référence peut ne plus être valable si le produit a été reconditionné dans un conditionnement différent, n'offrant pas une protection équivalente, ou n'étant pas compatible avec le médicament. Une date limite d'utilisation adéquate est alors définie et justifiée.

8.1.9. Opérations de mise en insu pour les préparations de médicaments expérimentaux et code de randomisation :

Un soin particulier est apporté à la manipulation des produits durant et après toute opération de mise en insu. A l'occasion de la mise en insu des produits, des systèmes sont mis en place afin de garantir que cette procédure est assurée et maintenue, tout en permettant, si nécessaire, leur identification et l'identification de leurs numéros de lots avant l'opération de mise en insu. Il convient également de prévoir avec le promoteur un système d'identification rapide du produit en cas d'urgence. La libération des préparations mises en insu s'accompagne notamment d'une vérification en bonne et due forme de la similitude d'aspect et de toute autre caractéristique requise des différentes préparations comparées.

Des procédures décrivent les modes d'obtention, de sécurisation, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des préparations de médicaments expérimentaux ainsi que le système de levée de l'insu. Il convient de conserver les enregistrements correspondants.

8.1.10. L'étiquetage des préparations de médicaments expérimentaux répond aux textes en vigueur (article R. 5121-16 du CSP et arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ou points 26 à 33 de la ligne directrice « Fabrication des médicaments expérimentaux » à l'annexe de la décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication). L'étiquetage des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales répond aux dispositions de l'annexe A§ A.5.

8.1.11. Pour l'échantillothèque des préparations de médicaments expérimentaux, il sera conservé des échantillons de chaque lot conditionné et de chaque période de la recherche, y compris pour les produits mis en insu, jusqu'à ce que le rapport final de la recherche biomédicale ait été rédigé pour permettre, le cas échéant, la confirmation de l'identité du produit dans le cadre d'investigations portant sur des résultats d'essai incohérents.

8.1.12. Les opérations de réclamations, rappels, retours et destruction des préparations de médicaments expérimentaux sont effectuées dans des conditions définies par le promoteur et spécifiées dans des procédures écrites.

8.1.13. Avant leur mise à disposition à l'investigateur du lieu de recherches, les préparations de médicaments expérimentaux restent sous la responsabilité du promoteur tant que la procédure de libération du lot par le pharmacien n'a pas été effectuée (« feu vert technique »). Cette étape de libération est consignée dans le dossier de lot de la préparation (cf. annexe A § A.9.4) et la documentation correspondante est conservée dans les dossiers de la recherche par le promoteur.

Cette procédure s'effectue sans préjudice de l'autorisation par le promoteur pour l'utilisation dans l'essai clinique des médicaments dans le respect des exigences énoncées dans la demande d'autorisation de la recherche mentionnée à l'article L. 1123-8 du CSP (« feu vert réglementaire »).

Le pharmacien établit un inventaire détaillé des dispensations qu'il effectue.

8.1.14. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés ne peut être réalisée sans l'accord écrit préalable du promoteur qui est responsable de cette opération.

Les quantités dispensées de médicaments expérimentaux et les quantités utilisées et retournées de préparations sont enregistrées, comptabilisées et vérifiées pour chaque lieu de recherches et pour chaque période de la recherche, par le promoteur. La destruction des médicaments expérimentaux non utilisés est effectuée par lieu de recherches ou par période de la recherche après que les écarts constatés entre les quantités mentionnées ci-dessus ont été étudiés et motivés de façon satisfaisante et qu'un bilan comparatif a été accepté. Les opérations de destruction sont enregistrées afin de pouvoir être comptabilisées. Il appartient au promoteur de conserver les dossiers afférents à ces opérations.

Lors de la destruction des préparations de médicaments expérimentaux, le pharmacien remet au promoteur un certificat daté ou une attestation confirmant la réalisation de cette opération. Ces documents identifient clairement, ou permettent d'assurer la traçabilité des lots et/ou du nombre de personnes incluses dans la recherche biomédicale concernés, ainsi que les quantités effectivement détruites.

Chapitre 9 - Préparations de médicaments radiopharmaceutiques

9.1. Principes

9.1.1. Les dispositions énoncées dans les chapitres précédents "Préparation", "Contrôle" "Gestion de la qualité et documentation", "Préparation des médicaments stériles", "Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement", "Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris préparations de médicaments expérimentaux", s'appliquent à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

En complément, les propriétés particulières de ces médicaments liées à leur caractère radioactif et les textes législatifs et réglementaires qui les régissent impliquent des précautions particulières et l'observation de dispositions spécifiques pour leur mise en œuvre. Ces dispositions sont précisées dans le présent chapitre.

9.1.2. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques est conforme aux exigences des textes en vigueur relatifs à la protection sanitaire de la population et des travailleurs, d'une part, et des personnes exposées à des fins médicales, d'autre part, contre les dangers résultant des rayonnements ionisants, ainsi qu'aux dispositions nationales qui s'y rapportent.

9.1.3. Seuls les radiopharmaciens, exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur¹ et ayant reçu une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI, peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques.

9.1.4. L'organisation du système qualité relatif aux préparations radiopharmaceutiques est cohérent et complémentaire avec celui des autres activités de la PUI et de l'activité de médecine nucléaire dans l'établissement de santé. Il est conforme à la réglementation spécifique des médicaments radiopharmaceutiques en vigueur.

9.1.5. Compte tenu du risque inhérent aux rayonnements ionisants lors des reconstitutions et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, ces reconstitutions et préparations sont à réaliser dans les locaux de préparation dédiés à la radiopharmacie, en tenant compte des obligations existantes en matière de radioprotection.

9.2. Personnel

Lorsqu'ils effectuent les tâches relatives à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, les préparateurs en pharmacie et les autres catégories de personnels spécialisés² sont placés sous l'autorité technique du radiopharmacien.

Tout personnel intervenant dans ces opérations de préparation figure dans l'organigramme fonctionnel de la radiopharmacie. Son activité fait l'objet d'une fiche de poste.

Pour toutes les activités de préparation de médicaments radiopharmaceutiques, les mesures de radioprotection du personnel mises en place répondent aux textes en vigueur en particulier concernant la surveillance médicale spécialisée (cf. Code du Travail).

¹ Article R. 5126-9 du CSP et arrêté du 1^{er} décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers

² Article L. 5126-5 du CSP

Les instructions d'hygiène, de sécurité et de radioprotection sont mises à la disposition du personnel.

La tenue vestimentaire et les équipements des personnels sont adaptés aux opérations effectuées et au risque potentiel encouru.

L'ensemble du personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) employé dans des zones où sont effectuées les préparations des médicaments radiopharmaceutiques et leurs contrôles reçoit une formation initiale et continue adaptée, en particulier en radioprotection et en hygiène.

Le personnel affecté à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation initiale et continue en radiopharmacie et en radioprotection des personnels, des patients, du public et de l'environnement.

9.3. Locaux et équipements

9.3.1.Principes

Les locaux de la radiopharmacie implantés dans un service de médecine nucléaire sont des locaux pharmaceutiques rattachés à la PUI et répondent à ce titre aux exigences des textes en vigueur¹, notamment en ce qui concerne la sécurité des personnels concernés.

Ces locaux répondent également aux exigences des textes en vigueur relatifs aux installations utilisant des radioéléments artificiels en sources non scellées. Ils sont soumis, comme l'ensemble de l'installation utilisant des radionucléides en sources non scellées, à l'autorisation préalable de l'Autorité de sûreté nucléaire délivrée à une personne physique en charge de l'activité nucléaire.

Les locaux et les équipements de la radiopharmacie sont conçus et adaptés en fonction de la nature et du nombre des opérations à effectuer ainsi que des exigences de qualité.

9.3.2.Organisation générale

La radiopharmacie dispose de locaux techniques permettant la livraison, la détention, la préparation et la reconstitution, le contrôle, des médicaments radiopharmaceutiques et la gestion des déchets radioactifs. Ces locaux respectent, pour des raisons de radioprotection et d'hygiène, des règles d'aménagement, d'équipement et d'organisation spécifiques. Ils sont identifiés par une signalisation appropriée de radioprotection et d'hygiène, et conformes aux exigences des textes en vigueur. Leur accès est limité aux personnes autorisées par le radiopharmacien et par la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée, en accord avec le chef de service de la pharmacie.

Les mouvements d'entrée et de sortie des produits, des matériels et des personnels font l'objet de procédures écrites, en conformité avec les règles de radioprotection et d'hygiène.

La radiopharmacie dispose également d'un local destiné à la documentation se rapportant à son activité, notamment les registres réglementaires, procédures, modes opératoires, etc.

9.3.3.Local de livraison

Le local où s'effectuent les livraisons permet d'assurer la mise en sécurité jusqu'à prise en charge des trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits lorsque leur livraison a lieu en dehors de ses heures d'ouverture².

¹ Article R. 5126-11 du CSP

² Article R. 5126-11 du CSP

9.3.4. Locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques

Les locaux de préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont placés en dépression par rapport à l'environnement extérieur, le cas échéant, conformément aux textes en vigueur en matière de radioprotection.

Du fait de la nature des radionucléides et des contraintes de radioprotection, le stockage des générateurs et précurseurs est effectué dans un local répondant aux conditions prévues par les textes en vigueur en matière de radioprotection.

Ces locaux sont munis d'un sas d'accès permettant au personnel de revêtir la tenue de travail adéquate et de respecter les mesures d'hygiène en vigueur pour ce type de préparations.

Des écarts de pression entre les locaux et les sas doivent exister afin de garantir une qualité microbiologique et particulière correspondant aux classes exigées et aux textes en vigueur en matière de radioprotection. Les zones entre lesquelles il est important de maintenir une différence de pression sont équipées d'un indicateur de pression, si possible relié à un système d'alarme, dont les valeurs sont régulièrement relevées et consignées.

Des contrôles microbiologiques et particuliers des enceintes, des hottes, des équipements et des locaux sont effectués et les résultats de ces contrôles sont archivés. Des contrôles de radioprotection doivent être effectués régulièrement dans les locaux de la radiopharmacie. Les modalités et la périodicité de ces contrôles sont définies par les textes en vigueur.

9.3.4.1. Préparation aseptique en système clos

Les étapes de préparation aseptique en système clos sont conduites dans des enceintes blindées, ventilées en dépression, et placées dans un environnement contrôlé au minimum de classe D et équipées de sas pour l'entrée du matériel et des produits. Ces enceintes sont adaptées aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés, et pourvues de dispositifs de filtration.

9.3.4.2. Préparation aseptique en système ouvert

Les étapes de préparation des médicaments radiopharmaceutiques en système ouvert sont conduites dans des hottes à flux d'air laminaire vertical (classe A), placées dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. Ces hottes sont adaptées aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés.

9.3.4.3. Filtration stérilisante

Le procédé de préparation utilisé préalablement à la filtration stérilisante et son environnement sont choisis de façon à limiter les risques de contamination microbienne et d'exposition aux rayonnements ionisants. Ils sont régulièrement l'objet de contrôles appropriés. L'étape de filtration stérilisante est conduite dans une hotte à flux d'air laminaire vertical (classe A), placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C. Cette hotte est adaptée aux activités, aux types et à l'énergie des rayonnements émis par les radionucléides utilisés. Les opérations qui suivent la filtration stérilisante sont réalisées dans des conditions aseptiques.

9.3.5. Local de contrôle

Les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local spécifique situé dans la zone réglementée. Si la conception des locaux le permet, un guichet transmurale fait communiquer ce local de contrôle avec le local de préparation.

9.3.6. Local de stockage des déchets radioactifs

Les déchets radioactifs de la radiopharmacie sont stockés en décroissance dans le local prévu à cet effet dans le plan de gestion des déchets radioactifs de l'établissement.

9.4. Matériels

Le matériel permettant d'assurer la radioprotection lors des différentes opérations de préparation des médicaments radiopharmaceutiques (pot d'éluion blindé, protège flacon blindé, protège seringue blindé, pince pour la manipulation à distance, etc.) est en nombre suffisant et adapté à la nature et à l'énergie des rayonnements des radionucléides manipulés. Des appareils de mesure de rayonnement ambiant et de recherche de contamination radioactive sont mis à disposition.

Le matériel utilisé pour les mesures d'activité fait l'objet d'une maintenance régulière et de contrôles de qualité effectués, conformément aux textes en vigueur, sous la responsabilité de la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée en liaison avec le radiopharmacien.

Le matériel nécessaire pour réaliser les contrôles de qualité est disponible et régulièrement contrôlé.

La traçabilité des opérations de maintenance et de contrôle de qualité de tous ces appareils est assurée.

9.5. Préparation

9.5.1. Commande, approvisionnement et réception

Les commandes et les approvisionnements des précurseurs et générateurs sont effectuées par la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée, qui peut déléguer la responsabilité de la commande à un radiopharmacien ou à un médecin nucléaire.

Les activités commandées des précurseurs et générateurs sont strictement en rapport avec leur utilisation afin de ne stocker que le minimum de sources radioactives.

La réception des précurseurs, et générateurs est enregistrée sur un registre des entrées indiquant l'activité reçue à la date et l'heure de réception.

9.5.2. Préparation

Les préparations radiopharmaceutiques stériles n'étant pas stérilisées dans leur récipient final, toutes les opérations sont conduites de façon aseptique.

Des dispositions sont prises et suivies pour éviter toute contamination radioactive croisée.

La préparation est effectuée conformément aux recommandations existantes du fabricant et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien.

Toute indication d'activité indique la date et l'heure exacte de la mesure.

Les mentions portées sur l'étiquetage de la préparation et de l'unité de dispensation permettent d'assurer la complète traçabilité du médicament.

9.6. Contrôle des préparations terminées

9.6.1. Contrôles

Les contrôles de qualité sont réalisés, autant que possible, par une personne différente de celle qui a préparé le médicament radiopharmaceutique. Ils permettent de vérifier la conformité aux conditions de préparation définies au chapitre 9.5.2.

Les contrôles sont effectués conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou du RCP et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la pharmacopée quand elles existent.

La périodicité de ces contrôles est définie par le radiopharmacien.

Le fait que certains produits sont expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles ne supprime pas l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant la conformité du lot. Dans ce cas, une procédure écrite précise toutes les données relatives à la préparation et au contrôle de la qualité qui sont à examiner avant l'expédition du lot. Une autre procédure décrit également les mesures à prendre si des résultats non satisfaisants sont obtenus après l'expédition et/ou après la dispensation.

9.6.2. Date et heure limites d'utilisation

Il est nécessaire de préciser pour chaque préparation la date et l'heure limite d'utilisation.

9.6.3. Etiquetage

L'étiquette des préparations radiopharmaceutiques comporte au minimum :

- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- le numéro de lot ;
- l'activité ;
- le volume ;
- la date et l'heure exactes de mesure à la fin de la préparation ;
- la date et l'heure limite exactes d'utilisation ;
- le symbole signalant la présence de substances radioactives (« trisecteur normalisé »).

9.6.4. Échantillonnage

L'échantillonnage n'est pas applicable pour les préparations radiopharmaceutiques.

9.7. Dossier de lot de la préparation

Le dossier de lot permet d'assurer la traçabilité des précurseurs, des générateurs et des matières premières utilisées.

Les informations suivantes sont enregistrées, pour chaque lot préparé, sur une fiche de préparation, une fiche d'étiquetage et une fiche de contrôle qui sont regroupées dans le dossier de lot de la préparation comportant les éléments de l'annexe A § A.9., ainsi que les éléments complémentaires suivants :

- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- la date et l'heure de la préparation ;
- les matières premières utilisées (dénomination, numéro de lot, quantité ou activité) ;
- les résultats des contrôles (avant et après libération) ;
- la date de libération de la préparation et le nom et la signature du radiopharmacien qui la libère.

9.8. Libération

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par les personnes qu'il aura nommément habilitées à l'effectuer, au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation.

Aucune préparation n'est libérée et délivrée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies aux chapitres 9.6. et 9.7.

Toute préparation non conforme est considérée, après recherche des causes de l'anomalie, comme un déchet radioactif et traitée comme tel (cf. chapitre 9.10.).

9.9. Stockage et transfert des préparations radiopharmaceutiques

9.9.1. Stockage

Les préparations radiopharmaceutiques sont stockées dans un local répondant aux conditions prévues par les textes en vigueur, notamment en terme de radioprotection, et compatibles avec leurs spécifications.

La durée et les conditions de conservation après marquage sont conformes aux recommandations existantes du fabricant et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien.

9.9.2. Transfert des préparations radiopharmaceutiques

Si la conception des locaux le permet, un guichet transmural blindé entre le local de préparation et la salle d'administration du service de médecine nucléaire est fortement recommandé.

Tout transfert au lieu d'administration est effectué dans une protection adéquate répondant aux normes de radioprotection et d'asepsie.

9.10. Gestion des déchets radioactifs

Tous les déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs produits lors de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont triés, isolés et conservés afin de ne pas être utilisés en attendant leur élimination selon les textes en vigueur.

Un registre des sorties permet de tracer leur devenir.

9.11. Gestion des anomalies et des réclamations

Les réclamations concernant les préparations délivrées sont examinées conformément au chapitre 4.3. du présent guide.

Toute préparation non conforme est identifiée, gardée et isolée dans une protection blindée jusqu'à la détermination de la cause de la non conformité. Toute anomalie est enregistrée et examinée. Une action corrective est planifiée.

Si la non conformité n'est pas due à une erreur de manipulation ou à un non respect du mode opératoire, une déclaration est faite au centre régional de pharmacovigilance.

Toute anomalie, incident ou accident lors de la préparation entraînant une contamination radioactive ou une irradiation potentielle ou effective est notifiée et signalée à la personne compétente en radioprotection de l'établissement, à la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée, au radiopharmacien et au médecin du travail.

Partie IV

Annexes

Annexe A - Contenu des Documents

A.1. Enregistrements et contrôles à réception des matières premières et articles de conditionnement

Les enregistrements et les contrôles à réception comportent :

- A.1.1. la dénomination du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- A.1.2. la date de réception ;
- A.1.3. la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;
- A.1.4. le numéro de lot du fabricant ou du fournisseur ou son numéro de référence ;
- A.1.5. la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- A.1.6. tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients) ;
- A.1.7. le certificat d'analyse comportant les résultats numériques et qualitatifs obtenus, daté, signé et valide selon les spécifications définies au point 2 ci-dessous, correspondant au lot fourni et mentionnant le nom et l'adresse du fournisseur de la matière première et le cas échéant le nom et l'adresse du fabricant d'origine.

A.2. Spécifications des matières premières et des articles de conditionnement

Les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement comportent, en fonction des cas :

- A.2.1. leur description ;
- A.2.2. la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;
- A.2.3. la référence à une monographie de la pharmacopée, quand elle existe ;
- A.2.4. la dénomination utilisée dans la pharmacie et le numéro de code interne ;
- A.2.5. des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- A.2.6. les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- A.2.7. les conditions et les précautions éventuelles de stockage, ainsi que l'existence de fiches de données de sécurité (Directive n° 2001/58/CE du 27 juillet 2001) et l'appartenance à une liste de substances vénéneuses ;
- A.2.8. la durée maximale de stockage avant recontrôle (en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant ou par le fournisseur).

A.3. Spécifications des préparations terminées

Les spécifications des préparations terminées comportent, en fonction des cas :

- A.3.1. l'identification de la préparation (dénomination, forme pharmaceutique, dosage en substance(s) active(s)) ;
- A.3.2. la composition qualitative et quantitative ;
- A.3.3. les références des matières premières (cf. spécifications des matières premières) ;
- A.3.4. les caractéristiques du conditionnement ;
- A.3.5. le nombre d'unités préparées par lot ;
- A.3.6. les instructions d'échantillonnage et de contrôle avec les limites d'acceptation ou la référence des procédures correspondantes ;
- A.3.7. les conditions et les précautions éventuelles de conservation ;
- A.3.8. la durée de conservation ;
- A.3.9. les conditions d'utilisation et la voie d'administration ;
- A.3.10. l'ensemble des données ou références bibliographiques qui ont déterminé la faisabilité de la préparation.

A.4. Dossier de spécifications du médicament expérimental

Outre les spécifications des préparations terminées, le dossier de spécification du médicament expérimental (voir glossaire du présent chapitre) comprend ou fait référence aux documents suivants :

- A.4.1. les spécifications et méthodes analytiques pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, les produits vrac et les produits finis ;
- A.4.2. les méthodes de fabrication ;
- A.4.3. les contrôles en cours et leurs méthodes ;
- A.4.4. un exemplaire d'étiquette approuvée ;
- A.4.5. les protocoles des recherches biomédicales concernés et les codes de randomisation, le cas échéant ;
- A.4.6. les contrats de sous-traitance correspondants avec les donneurs d'ordre, le cas échéant ;
- A.4.7. les données de stabilité ;
- A.4.8. les conditions de stockage et d'expédition.

A.5. Etiquetage des préparations terminées

Dans l'attente de l'adoption des règles relatives à l'étiquetage des préparations mentionnées à l'article L. 5121-20 3° du CSP, l'étiquetage des préparations terminées comporte les informations mentionnées aux articles R. 5125-45 et R. 5125-46 du CSP, ainsi que les recommandations suivantes :

- A.5.1. la dénomination, le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement ou de l'officine de pharmacie ayant réalisé la dispensation ;
- A.5.2. la désignation du médicament : dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et son dosage en substance(s) active(s) ;
- A.5.3. le numéro d'ordonnancier (inscrit lors de la dispensation pour les préparations magistrales destinées à un seul patient), et en cas de sous-traitance, le numéro de lot de la préparation magistrale réalisée, ou le numéro de lot de la préparation réalisée pour les autres préparations ;
- A.5.4. la date limite d'utilisation ;
- A.5.5. le mode de conservation spécifique le cas échéant ;
- A.5.6. des indications éventuelles aidant au bon usage de la préparation (posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire...) ;
- A.5.7. les mentions réglementaires selon l'article R. 5132-18 du CSP et, le cas échéant, l'article R. 5121-16 du CSP.

Si des conditions particulières d'utilisation le justifient, la préparation est accompagnée d'une notice de bon usage.

A.6. Instructions de préparation

Les instructions de préparation comportent au moins :

- A.6.1. l'endroit où est effectuée la préparation et sont les principaux matériels et appareils utilisés ;
- A.6.2. les méthodes ou la référence des méthodes à utiliser pour la mise en service du matériel (par exemple pour le nettoyage, l'assemblage, l'étalonnage, la désinfection, la stérilisation...) ;
- A.6.3. la formulation unitaire et/ou des lots ;
- A.6.4. des instructions détaillées (ou modes opératoires) pour chaque étape de la préparation (par exemple la vérification, les prétraitements et la séquence d'addition des matières premières, les temps de mélange, les températures...) ;
- A.6.5. toute précaution particulière à observer.

A.7. Instructions de conditionnement

Les instructions de conditionnement comportent normalement les éléments suivants ou portent les références correspondantes :

- A.7.1. la dénomination de la préparation ;
- A.7.2. la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage en substance(s) active(s) ;
- A.7.3. la présentation exprimée en termes de nombre d'unités ou de poids ou de volume de la préparation dans le récipient final ;
- A.7.4. une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- A.7.5. le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date de péremption des préparations ;
- A.7.6. les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement ;
- A.7.7. une description des opérations de conditionnement et du matériel à utiliser.

A.8. Registre des préparations

Le registre des préparations, distinct de l'ordonnancier destiné à l'enregistrement des dispensations, comporte les informations suivantes dans l'ordre chronologique, sous forme écrite ou informatisée, à renseigner lors de chaque préparation :

- A.8.1. un numéro d'ordre (qui constitue le numéro de lot), qui sera reporté sur l'ordonnancier lors de la dispensation ;
- A.8.2. la date de réalisation de la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante ;
- A.8.3. le prescripteur avec son adresse ou le service de soins de l'établissement ;
- A.8.4. le nom du patient et son adresse ou le nom et l'adresse de l'officine de pharmacie réalisant la dispensation, ou le nom du service de soins de l'établissement pour les préparations magistrales, le nom du service de soins de l'établissement pour les préparations hospitalières et les autres préparations mentionnées dans le présent guide ;
- A.8.5. la dénomination de la préparation avec sa composition qualitative et quantitative complète avec notamment son dosage en substance(s) active(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement ;
- A.8.6. le nombre d'unités préparées par lot, avec indication de la masse, du volume et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires ;
- A.8.7. l'identification de la personne ayant réalisé la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante.

A.9. Dossier de lot de la préparation

Les éléments du dossier de lot, à renseigner au moment où chaque action est réalisée sont les suivants :

- A.9.1. Fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle.

Cette fiche qui peut être composée de plusieurs feuillets comporte les informations suivantes à renseigner :

- dénomination, dosage en substance(s) active(s) et forme pharmaceutique de la préparation ;
- numéro de lot de la préparation ;
- date de réalisation de la préparation ;

- nom de la (des) personne(s) ayant réalisé la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante;
- date de péremption ;
- matières premières utilisées : dénomination et numéro de lot ou nom et numéro de lot de la spécialité pharmaceutique utilisée;
- quantités ou volumes théoriques préparés ;
- quantités pesées ou volumes mesurés (avec mention de la vérification prévue au chapitre 1.3.4);
- type de conditionnement ;
- nombre d'unités conditionnées ;
- étiquette (un exemplaire de l'étiquetage de la préparation est collé sur la fiche de préparation) et éventuellement la contre-étiquette ;
- résultats datés et signés des contrôles physico-chimiques, galéniques et microbiologiques (le cas échéant) ou autres s'il y a lieu (en cas de sous-traitance des contrôles, leurs résultats et leurs conclusions sont conservés dans le dossier de lot) ;
- décision et date de libération du lot, nom et signature du pharmacien qui libère le lot de la préparation.

Il est souhaitable que les fiches soient prédéfinies pour les préparations les plus courantes (dénomination complète de la préparation, dénomination des matières premières, quantités à peser, etc.).

Les fiches mentionnent tous les calculs, en particulier les calculs de rendement et leurs limites qui participent à la décision d'acceptation et de libération du lot tels que par exemple :

- rendement de préparation = poids obtenu / poids théorique ;
- rendement de conditionnement = quantité conditionnée / quantité théorique.

A.9.2. Tickets de pesée et autres enregistrements relatifs à la préparation (diagramme de stérilisation par exemple).

A.9.3. Relevé des anomalies et incidents éventuels survenus au cours de la préparation.

A.9.4. Tout autre document de contrôle nécessaire à la libération du lot.

A.9.5. Copies des prescriptions où figure le numéro d'ordonnancier correspondant à la dispensation effectuée.

A.9.6. Documentation relative aux réclamations.

A.9.7. Certificat de destruction (éventuellement).

A.10. Registre des échantillons de l'échantillothèque

Le registre des échantillons de l'échantillothèque comporte :

A.10.1. Lors de chaque entrée, les informations suivantes sont à renseigner :

- la dénomination de l'échantillon et son numéro de lot ;
- un numéro d'ordre qui est reporté sur l'étiquette du conditionnement de l'échantillon ;
- la date d'échantillonnage ;
- le nombre d'unités entrées avec indication de la date d'entrée.

A.10.2. Lors de chaque sortie, les informations suivantes sont enregistrées :

- la dénomination de l'échantillon prélevé et son numéro de lot ;
- le nombre d'échantillons prélevés ;
- les raisons du prélèvement ;
- la date de sortie.

Annexe B - Liste non exhaustive de Situations Difficiles d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées

B.1. Formes orales

La réalisation de préparations destinées à la voie orale au moyen de mélanges pulvérulents par déconditionnement de spécialités pharmaceutiques destinées à la même voie, obtenu par broyage de comprimés ou par ouverture de gélules et dilution par des excipients, est faite selon une démarche rationnelle tenant compte de la stabilité et de la biodisponibilité de la préparation ainsi réalisée. Il est notamment recommandé d'utiliser un diluant de même nature que l'excipient principal de la spécialité pharmaceutique concernée. Des informations appropriées, concernant la biodisponibilité, sont demandées au fabricant de la spécialité pharmaceutique avant de réaliser toute nouvelle préparation.

B.2. Formes à libération modifiée

Quelles que soient les formes à libération modifiée, elles ne sont pas utilisées comme matière première sauf exception justifiée.

Le mode de modification de la libération des substances actives dans le tractus digestif fait appel à de nombreuses techniques comme les matrices, l'enrobage, la complexation, la fixation sur résines, etc.

Il est évident que certaines formes seraient utilisables mais comme la méthode de modification de la libération des spécialités revendiquant ce paramètre n'est pas toujours explicitement décrite, il est préférable de n'utiliser aucune de ces spécialités pour éviter un incident fortuit, sauf si une telle utilisation a fait l'objet d'études documentées.

B.3. Formes dispersées

Les formes dispersées, suspensions et émulsions, sont des présentations assez sophistiquées dont la stabilité est conditionnée par une formule précise. Tout emploi sans étude préalable peut aboutir à des déstabilisations mal définies rendant de ce fait le dosage thérapeutique assez aléatoire.

B.4. Orientation d'une spécialité sous forme d'un comprimé vers une forme topique

Il peut survenir des incompatibilités physiques entre les excipients des formes orales et ceux des formes topiques.

B.5. Orientation d'une forme topique vers une forme orale

En complément de ce qui est décrit au paragraphe précédent, il faut ajouter l'existence d'excipients parfaitement inertes physiologiquement lorsqu'ils sont appliqués sur la peau ou les muqueuses mais qui n'ont pas démontré leur innocuité et peuvent devenir dangereux lorsqu'ils sont ingérés, par exemple certains éthers de glycols, certains conservateurs, etc. Cette orientation est à proscrire.

B.6. Orientation d'une forme parentérale vers une forme orale

Cette pratique est susceptible de provoquer des réactions d'intolérance digestive à l'origine de troubles graves pour le patient, notamment dans le cas où des solvants non aqueux ou des conservateurs, non adaptés à la voie orale, seraient ingérés.

Certaines formes parentérales présentent des pH très acides ou très alcalins pouvant provoquer de très graves lésions irréversibles des muqueuses digestives.

Toute utilisation orale d'une forme parentérale doit faire l'objet d'une étude préalable notamment de stabilité dans le tractus gastrointestinal et de biodisponibilité.

B.7. Toutes formes non parentérales vers une forme parentérale

Cette utilisation est à proscrire car faisant courir des risques vitaux aux patients.

B.8. Formes contenant des microparticules : minigranules, micro et nanocapsules, micro et nanosphères, ... etc.

La stabilité de telles formes (réalisées pour des raisons de biodisponibilité et/ou d'administration) est fortement conditionnée par leur formulation et l'environnement de la matrice des excipients. Toute utilisation de ces formes fait l'objet d'une étude préalable concernant notamment le maintien de l'intégrité des microparticules et la biodisponibilité de la préparation.

B.9. Mélanges de spécialités contenant différents principes actifs non référencés dans la bibliographie.

Ils font l'objet d'études préalables et de demande d'information auprès du fabricant.

B.10. Toutes spécialités contenant un principe actif présentant un risque toxique important.

Elles ne sont utilisées que si leur emploi entre dans le cadre du chapitre 7 "Préparation de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement".

B.11. Conclusion

Il est plus rationnel de réaliser les préparations à partir de la matière première pure quand cela est possible. L'incorporation d'une spécialité pharmaceutique dans une préparation revêt un caractère exceptionnel lié aux exigences du moment.

En revanche, comme il est indiqué dans le chapitre 1.2.1., il est préférable, dans le cas de certaines préparations injectables (nutrition parentérale, médicaments anticancéreux ou autres), de les réaliser à partir des spécialités pharmaceutiques présentées sous forme injectable (solutions, lyophilisats, poudres, ...).
