



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Bonnes Pratiques de Préparations en Etablissements de Santé, en Etablissements Médico-Sociaux et en Officines de Pharmacie

SOMMAIRE

Préambule.....	4
Glossaire.....	6
Généralités	14
Chapitre I - Préparations	15
I. 1. Principes et généralités :	15
I. 2. Matières premières et articles de conditionnement :.....	16
I.3. Opérations de préparation	20
I.4. Opérations de conditionnement	22
I.5. Préparations terminées	23
Chapitre II - Contrôles	25
II.1. Généralités	25
II.2. Exigences Fondamentales	25
II.3. Organisation	26
II.4. Sous-traitance des analyses	28
Chapitre III - Gestion de la qualité et Documentation.....	31
III.1. Principes.....	31
III.2. Systèmes informatisés	33
III.3. Maîtrise des documents.....	33
III.4. Documents nécessaires	34
III.5. Archivage des documents	38
Chapitre IV - Retours, réclamations et rappels de lots	39
Chapitre V - Conditions de sous-traitance des préparations	40
Lignes Directrices Particulières	41
Chapitre VI - Préparations de médicaments expérimentaux	42
VI.1. Principes.....	42
VI.2. Distribution de médicaments expérimentaux à d'autres pharmacies à usage intérieur .	43
Chapitre VII - Préparations de Médicaments Stériles.....	44
VII.1. Principes.....	44
VII.2. Procédés de préparation	44
VII.3. Niveaux de risques	46
VII.4. Locaux et équipements.....	47
VII.5. Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement.....	51
VII.6. Personnel.....	52
VII.7. Préparation	52
VII.8. Contrôle de qualité	53
Chapitre VIII - Préparations de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement	54
VIII.1. Principes.....	54
VIII.2. Personnel.....	54
VIII.3. Locaux.....	55
VIII.4. Matériel	56
VIII.5. Préparation	56
VIII.6. Conditionnement.....	57
VIII.7. Etiquetage.....	57
VIII.8. Contrôle.....	57
VIII.9. Transport des préparations de produits à risque.....	57

VIII.10.	Rejets et déchets.....	58
VIII.11.	Gestion des anomalies et des réclamations.....	58
VIII.12.	Documents	58
Chapitre IX -	Préparations de Médicaments Radiopharmaceutiques.....	59
IX.1.	Principes.....	59
IX.2.	Personnel.....	59
IX.3.	Locaux.....	60
IX.4.	Matériels.....	61
IX.5.	Préparation	62
IX.6.	<i>Contrôle des préparations terminées</i>	62
IX.7.	Gestion des déchets.....	64
IX.8.	Gestion des anomalies et des réclamations	64
Annexes	65
Annexe 1 - Contenu des Documents	66
1.	Enregistrements de réception des matières premières et articles de conditionnement ..	66
2.	Etiquetage des préparations terminées.....	66
3.	Spécifications des matières premières et des articles de conditionnement.....	66
4.	Spécifications des préparations terminées	67
5.	Instructions de préparation.....	67
6.	Instructions de conditionnement	67
7.	Registre des préparations	68
8.	Dossier de lot de la préparation.....	68
9.	Registre des échantillons <i>de l'échantillothèque</i>	69
Annexe 2 - Liste non exhaustive de Situations Difficiles ou Inacceptables d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées.....	70
1.	Formes orales	70
2.	Formes à libération modifiée	70
3.	Formes dispersées	70
4.	Orientation d'une spécialité sous forme d'un comprimé vers une forme topique	70
5.	Orientation d'une forme topique vers une forme orale	70
6.	Orientation d'une forme parentérale vers une forme orale.....	71
7.	Toutes formes non parentérales vers une forme parentérale.....	71
8.	Formes contenant des microparticules : minigranules, micro et nanocapsules, micro et nanosphères, ... etc.	71
9.	Mélanges de spécialités contenant différents principes actifs non référencés dans la bibliographie.	71
10.	Toutes spécialités contenant un principe actif présentant un risque toxique important.	71
11.	Conclusion	71

Préambule

L'article L. 5121-5 du code de la santé publique indique que les préparations de médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques.

Le guide de bonnes pratiques de préparations de médicaments en pharmacie à usage intérieur d'Etablissements de Santé, d'Etablissements Médico-Sociaux et en Officines de Pharmacie s'applique à l'ensemble des préparations réalisées (notamment les préparations magistrales, officinales et hospitalières) dans ces établissements et ces officines.

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

Ce guide ne s'applique pas au déconditionnement de spécialités pharmaceutiques ne subissant aucune transformation, en vue de leur répartition pour une aide à l'administration des médicaments aux patients (cf. 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).

Ce guide intéresse aussi les préparations réalisées en séries, en considérant les formes pharmaceutiques, la taille maximale du lot et la production annuelle maximale, selon le tableau suivant : (valeurs données à titre indicatif pour le moment)

Forme pharmaceutique	Taille maximale du lot *	Production annuelle maximale
<i>Formes sèches : gélules</i>	<i>≤ 10 000 unités par lot</i>	<i>≤ 3 000 000 unités par an</i>
<i>Formes liquides (buvables ou non) et autres formes sèches</i>	<i>≤ 1 000 unités par lot</i>	<i>≤ 300 000 unités par an</i>
<i>Formes pâteuses</i>	<i>≤ 50 unités par lot</i>	<i>≤ 15 000 unités par an</i>
<i>Formes stériles non injectables (ex : collyres)</i>	<i>≤ 50 unités par lot</i>	<i>≤ 15 000 unités par an</i>
<i>Formes stériles injectables</i>	<i>≤ 50 unités par lot</i>	<i>≤ 15 000 unités par an</i>

** production journalière d'un seul lot par préparation*

Au delà de l'une de ces limites, les préparations réalisées relèvent d'une échelle industrielle et doivent, par conséquent, répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments en vigueur (Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).

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 délégation pour certaines activités désignées.

Champ d'application des bonnes pratiques de préparations en Etablissements de Santé et en Etablissements Médico-Sociaux :

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 ¹.

¹ 4° de l'article 96 de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (JORF 11 août 2004)

Les bonnes pratiques de préparation à l'hôpital du présent guide s'inscrivent dans les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (article R. 5126-14 du Code de la santé publique et arrêté du 22 juin 2001, BOMES n°2001-BOS 2 bis) dont les chapitres généraux s'appliquent (gestion de la qualité, personnel, locaux et matériels).

Toutes les dispositions du présent guide sont applicables aux préparations réalisées dans les pharmacies à usage intérieur, ces dernières devant être préalablement autorisées pour la réalisation des préparations hospitalières, des préparations de médicaments expérimentaux et des préparations de médicaments radiopharmaceutiques, conformément aux textes en vigueur.

Champ d'application des bonnes pratiques de préparations en Officines de Pharmacie :

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

Les officines de pharmacie doivent fonctionner avec les personnels compétents et répondant aux exigences de diplômes requis 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 Code de la santé publique et adaptées aux formes pharmaceutiques préparées.

Pour les préparations stériles réalisées en officines de pharmacie, elles ne pourront être effectuées qu'après obtention d'une autorisation prévue par les textes en vigueur.

Les préparations de médicaments radiopharmaceutiques, des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales, y compris les médicaments expérimentaux sont interdites en officines de pharmacie.

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 Code de la santé publique 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 Etablissements de Santé, les Etablissements Médico-sociaux et dans les Officines de Pharmacie.

Responsabilités :

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation en fonction des critères de faisabilité définis au chapitre III-§III.1.2.1. Dans le cas des préparations magistrales, 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.

Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation qu'en cas d'impossibilités imposées par les 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, selon les textes en vigueur, avec le partage défini des responsabilités qu'elle implique entre les parties concernées.

² Article L.1123-10 du code de la santé publique.

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.
Activité radioactive	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. 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.
<i>Assurance de la qualité</i>	<i>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.</i>
<i>Bilan comparatif</i>	<i>Rapprochement des données collectées au début et à la fin d'un processus afin de les comparer et de valider une ou plusieurs opérations. (Ligne directrice 12, paragraphes 12, 14 et 154 ; paragraphe 8.14 des bonnes pratiques de fabrication).</i>
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 <i>et organisationnelle</i> limitant la contamination croisée et basée sur la séparation dans le temps.
Code de randomisation	Liste permettant d'identifier le traitement affecté à chaque personne qui se prête à <i>la recherche dans le cadre de la randomisation. (Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).</i>
Commande (ou demande de préparation) :	Instruction de préparer, de conditionner et/ou d'expédier un certain nombre d'unités <i>de médicaments</i> .

Conditionnement	Ensemble des opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac en vue de devenir une préparation terminée.
Contamination croisée	Contamination d'un produit par un autre.
Déconditionnement	Ensemble des opérations qui consiste à prélever une spécialité pharmaceutique de son conditionnement d'origine.
Dossier de lot	Elément essentiel en terme d'assurance de la qualité et de traçabilité de la préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents <i>relatifs aux matières premières mises en œuvre</i> , à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.
Dossier de spécification d'une préparation destinée à une recherche biomédicale	Dossier de référence contenant, ou faisant référence aux documents contenant 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 <i>du médicament expérimental</i> . (Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif 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 II "Contrôles" § II.3.2. du présent guide).
Echantillothèque	Ensemble des échantillons <i>de préparations en série</i> conservés dans une zone particulière en vue d'en faire l'analyse en cas de besoin.
Equipement critique	Equipement 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.
Essais cliniques	<i>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 code de la santé publique du décret n°2006-477 du 26 avril 2006). (Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).</i>

Étalonnage	<p>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.</p> <p>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.</p>
Exception justifiée	<p>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.</p>
Excipient à effet notoire	<p>Excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients (<i>Article R. 5121-8 du code de la santé publique</i>).</p>
Faisabilité	<p>Appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques (<i>cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" §III.1.2.1. et III.4.1 du présent guide</i>).</p>
<i>Gestion de la qualité</i>	<p><i>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 du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).</i></p>
Instruction	<p>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.</p>
Investigateur(s)	<p><i>La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu (Article L.1121-1 du code de la santé publique et Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).</i></p>
Lot	<p>Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.</p>

Matière première	Toute substance utilisée dans la réalisation d'une préparation (<i>substances actives, substances auxiliaires diverses y compris solvants, colorants, conservateurs...</i>) à l'exclusion des articles de conditionnement.
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 (<i>Article L.5121-1-1 du Code de la santé publique</i> ³).
Mise en insu	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. 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 ». (<i>Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication</i>).
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. (<i>Article L. 5112-1 du code de la santé publique</i>).
Préparation	Terme désignant le produit fini (préparation terminée).

³ Article 96 de la loi sur la santé publique (JORF 11 août 2004)

Préparation hospitalière	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 code de la santé publique, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou <i>par</i> l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé en application de l'article L. 5124-9. 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 code de la santé publique).
Préparation magistrale	Tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé (1° de l'article L.5121-1 du code de la santé publique).
Préparation d'un médicament expérimental	Médicament expérimental préparé dans les conditions du présent guide.
<i>Préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales</i>	<i>Des produits répondant à la définition du médicament, autres que le médicament expérimental peuvent être fournis aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. De tels produits peuvent être fournis comme médicaments associés ou comme médicaments de secours pour des raisons préventives, diagnostiques, ou thérapeutiques et/ou peuvent être nécessaires afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche (Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).</i>
<i>Préparation officinale</i>	<i>Tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (3° de l'article L.5121-1 du code de la santé publique).</i>
<i>Préparatoire</i>	<i>Emplacement pouvant être séparé, adapté et réservé à l'exécution et au contrôle des préparations (articles R.5125-10 et R. 5126-10 et 11 du code de la santé publique).</i>

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	<p>Selon la norme ISO 9001:2000, lorsque le terme "procédure documentée" est utilisé, cela signifie que la procédure est établie, documentée, appliquée et tenue à jour (Idem pour la définition précédente).</p>
Processus	<p>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.</p>
<i>Produit officinal divisé (POD)</i>	<p><i>Toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente (4° de l'article L.5121-1 du code de la santé publique).</i></p>
Promoteur	<p><i>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 code de la santé publique et Décision du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).</i></p>
Protocole	<p><i>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 code de la santé publique du Décret n°2006-477 du 26 avril 2006).</i></p>
Qualification	<p>Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus (<i>Norme ISO 8402</i>).</p>
Quarantaine	<p>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.</p>

Radioactivité	Phénomène de transformation spontanée d'un radionucléide en un nucléide de filiation s'accompagnant de l'émission de particules ou de rayonnements électromagnétiques.
Radionucléide	Espèce atomique radioactive.
Radiopharmacie	Domaine de la pharmacie relatif aux médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux, précurseurs tels que définis à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique et, par extension, locaux affectés à la préparation et au contrôle de ces produits.
Randomisation (ou tirage au sort)	Procédé selon lequel <i>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 du 26 mai 2006 modifiant l'arrêté du 10 mai 1995 modifié relatif aux bonnes pratiques de fabrication).</i>
<i>Rappel</i>	<i>Décision prise pour retirer du marché un ou plusieurs lots de préparations et procédure mise en œuvre pour appliquer cette décision.</i>
<i>Reconstitution</i>	<i>La reconstitution peut être effectuée dans des unités de soins selon le RCP. 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. La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou d'un médicament expérimental 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. En cas de dilution ou de mélange après reconstitution non prévues 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.</i>
<i>Registre des matières premières</i>	<i>Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières.</i>
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 (<i>voir chapitre IV point IV.4.1</i>).

Sas	Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, 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 non scellée	Source radioactive prévue pour être utilisée de telle façon que la substance radioactive se trouve en contact immédiat avec le milieu environnant.
Source radioactive	Matériau radioactif utilisé pour sa propriété d'émetteur de rayonnements ionisants.
<i>Sous-traitance</i>	<i>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.</i>
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.
Système qualité	Ensemble de l'organisation, des procédures, des processus et des moyens nécessaires pour mettre en oeuvre la gestion de la qualité.
Traçabilité	Aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un produit ou d'un processus au moyen d'identifications enregistrées (<i>comme par exemple le registre ordonnancier des préparations</i>).
Validation	Confirmation par examen et apport de preuves tangibles que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.
Zone d'atmosphère contrôlée	Une zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulière sont maîtrisées (<i>cf. chapitre VII "Préparation des médicaments stériles" § VII.4.1. du présent guide</i>).

Généralités

Chapitre I - Préparations

I. 1. Principes et généralités :

- I.1.1.** Les préparations réalisées dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, *les établissements médico-sociaux et les officines de pharmacie* telles que prévues par la réglementation peuvent être de différents types⁴ : magistrales, hospitalières (*ou officinales*).
- I.1.2.** *Une préparation n'est entreprise qu'après vérification 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.*
- I.1.3.** Les opérations de division, de conditionnement et d'étiquetage de toute matière première ou préparation déjà réalisée relèvent des présentes bonnes pratiques.
- I.1.4.** 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 est réalisée selon les principes définis dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière⁵ ; *pour les officines de pharmacie, la gestion de la qualité est réalisée selon les principes du présent guide.*
- I.1.5.** Les opérations de préparation et de conditionnement sont réalisées en utilisant le système documentaire décrit au chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" du présent guide.
- I.1.6.** Les opérations de préparation et de conditionnement 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.
- I.1.7.** Un dossier de lot est constitué pour chaque lot préparé (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.4.3. et annexe 1 § 8. du présent guide).
- I.1.8.** 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, qualifiées et régulièrement formées, conformément aux textes en vigueur. Pour les pharmacies à usage intérieur, celles-ci doivent en outre avoir fait l'objet des autorisations prévues à l'article L.5126-7 du code de la santé publique, pour les préparations hospitalières, les préparations de médicaments expérimentaux et les préparations de médicaments radiopharmaceutiques.*
- I.1.9.** Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations. Il en apprécie la faisabilité (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.1.2.1. et § III.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 dangereuse⁶. S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.
- I.1.10.** L'organisation, l'hygiène, la protection et la formation du personnel réalisant des préparations sont conformes aux principes généraux des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière².

⁴ Article L. 5121-1 (1^{er} et 2^o) du code de la santé publique

⁵ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n°2001-BOS 2 b is.

⁶ Article R. 4235-61 du code de la santé publique

- I.1.11.** Toute référence à la pharmacopée mentionnée dans les présentes bonnes pratiques correspond à l'ensemble des textes 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 d'un autre Etat membre de l'Union Européenne.
- I.1.12.** *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.*
- I.1.13.** Tout appareillage, toute installation de préparation ou de contrôle est qualifié avant utilisation. Les certificats de qualification sont conservés pendant la "durée de vie" des appareillages et installations.
- I.1.14.** 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 III "Gestion de la qualité et documentation" § III.5. du présent guide).
- I.1.15.** Des mesures à caractère organisationnel et technique sont prises pour éviter les contaminations croisées et microbiennes, les confusions et les erreurs.
- I.1.16.** 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.
- I.1.17.** 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.
- I.1.18.** 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.
- I.1.19.** A tout moment au cours du processus, les matières premières, les matériels utilisés et les préparations sont identifiés.
- I.1.20.** L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien.
- I.1.21.** La reconstitution des spécialités pharmaceutiques ou des médicaments expérimentaux est une opération de mélange simple *réalisée au sein d'une pharmacie à usage intérieur*, selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou le cas échéant du protocole *de la recherche biomédicale* et ne constitue pas une préparation (cf. glossaire du présent guide).

I. 2. Matières premières et articles de conditionnement :

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

- le ou les substances actives ;
- le ou les excipients, y compris l'eau ;
- 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) ;
- les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés au malade (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 doivent répondre aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent, *être conformes avec la monographie de la pharmacopée « substances pour usage pharmaceutique »*. Les substances doivent être fabriquées et distribuées en conformité avec des bonnes pratiques⁷.

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 considérée⁸.

I.2.1. Approvisionnement

Les matières premières utilisables pour les préparations peuvent provenir de différentes sources :

- matières premières provenant des fabricants, distributeurs ou importateurs de matières premières à usage pharmaceutique définis à l'article L. 5138-1 du code de la santé publique déclarés auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- matières premières entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France et étant de la même *source* et de la même qualité que celle de ladite spécialité ;
- 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 code de la santé publique (voir annexe 2).

Pour les matières premières décrites à la pharmacopée, la conformité à la monographie doit être démontrée. *La conformité de la monographie à 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) sont réputés démontrer la conformité à la monographie.*

Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à la pharmacopée ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour les préparations, sauf exceptionnellement dans le cadre de maladies graves ou rares et sous réserve qu'elles aient bénéficié d'une expertise physico-chimique et toxicologique adaptée.

Le pharmacien s'assure que son fournisseur met en œuvre 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.

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.

⁷ Article L. 5138-2 du code de la santé publique

⁸ Article L. 5121-6 du code de la santé publique

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 ne doit être envisagée en lien avec le prescripteur qu'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 les recommandations citées à l'annexe 2.

En aucun cas, le déconditionnement d'une spécialité bénéficiant d'une ATU ne peut être effectué.

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 et, lorsque la préparation n'est ni parentérale ni stérile, les excipients à usage alimentaire, peuvent être utilisés.

I.2.2. Réception

A chaque livraison, un contrôle de l'intégrité de l'emballage 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 emballage d'origine, sous réserve qu'il soit approprié. L'extérieur des récipients est nettoyé si nécessaire. Les récipients 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 III "Gestion de la qualité et documentation" § III.4.2.1.). Les matières premières reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur l'emballage. 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.

I.2.3. Quarantaine

Les matières premières 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".

I.2.4. Contrôles

Le pharmacien demande au fournisseur un bulletin d'analyse valide, correspondant au lot fourni. En l'absence d'un tel document, le pharmacien doit s'assurer 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. En cas de non-conformité, le pharmacien retourne la matière première au fournisseur. En cas de doute sur la qualité, un contrôle adapté doit être 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.

Chaque contenant fait l'objet d'un prélèvement pour contrôle (échantillonnage) selon les procédures documentées décrites au chapitre II "Contrôles" (§ II.3.2. 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. L'échantillonnage et le contrôle d'identité sont toujours réalisés *sous la responsabilité du pharmacien*.

La décision d'acceptation de la matière première par le pharmacien est portée sur le registre des matières premières 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 (au plus tard dans les 72 heures : art. 105 du code du commerce), ou détruites conformément aux textes en vigueur.

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 pendant au moins un an après la date limite d'utilisation, sauf exceptions justifiées.

I.2.5. Stockage

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

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

Au numéro d'identification inscrit sur chaque récipient dès la réception, est ajoutée 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.

Le mélange de plusieurs lots d'une matière première dans un même récipient est interdit.

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

I.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 spécifications requises.

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

I.3. Opérations de préparation

I.3.1. Formule et instructions de préparation

La composition qualitative et quantitative de la préparation est détaillée dans les spécifications de la préparation terminée (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.4.2.5. du présent guide).

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 III "Gestion de la qualité et documentation" § III.4.2.2. du présent guide).

I.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 ;
- mise en oeuvre 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.

I.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 vide 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.

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...) ; il vérifie notamment la qualité des matières premières (limpidité pour les solutions, aspect pour les poudres, étiquetage, date de péremption), l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés.

I.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 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 ;
- le *volume* ou la pesée des quantités de matières premières fait l'objet d'enregistrements ;
- les matières premières sont identifiées de manière permanente au cours des opérations précitées.

Lors de la préparation, la nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, doivent être vérifiés indépendamment par une seconde personne qualifiée au sens du Code de la santé publique et la vérification notée dans le dossier de lot de la préparation.

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

La pesée 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, *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 II "Contrôles" § II.3.2. du présent guide).

Le matériel utilisé pour les pesées⁹ subit un étalonnage régulier, en interne à une fréquence définie, et par un organisme agréé une fois par an au minimum¹⁰. Les matériels de mesure volumétrique adaptés à l'usage sont également contrôlés par des méthodes appropriées.

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

Le délai entre les mesures des quantités nécessaires et la préparation doit être le plus court possible.

Toutes les mesures de quantités sont enregistrées et reportées dans le dossier de lot.

⁹ Décret n°91-330 du 27 mars 1991 relatif aux instruments de mesure à fonctionnement non automatique

¹⁰ Arrêté du 22 mars 1993 relatif au contrôle des instruments de pesage à fonctionnement non automatique, en service

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

I.3.5. Réalisation de la préparation

La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.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, la conservation d'un produit à un stade intermédiaire.

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, arrêt de la préparation, 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.

I.4. Opérations de conditionnement

Les opérations de conditionnement sont réalisées en respectant les instructions de conditionnement (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.4.2.2. 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'état de propreté des articles de conditionnement est vérifié.

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.

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

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.

I.5. Préparations terminées

I.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 leur libération sont décrits au chapitre II "Contrôles" (§ II.3. du présent guide).

I.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.

I.5.3. Etiquetage

(cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.4.2.3. et Annexe 1 § 2. du présent guide).

L'étiquetage des préparations est conforme à la réglementation en vigueur ¹¹ *et ne doit pas entraîner de risque de confusion.*

L'étiquette de la préparation comporte l'identification de la pharmacie qui l'a réalisée, la dénomination, la forme pharmaceutique, *la voie d'administration* et le dosage en principe(s) actif(s), son numéro de lot, sa date limite d'utilisation. Elle comporte également un emplacement vierge utilisé pour inscrire le numéro d'ordonnancier attribué lors de la dispensation de la (des) préparation(s) correspondante(s). L'étiquette comporte enfin toutes mentions permettant d'en améliorer les conditions d'utilisation, telles que posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, mode de conservation, présence d'excipient à effet notoire, etc.

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 évitées en tant que de besoin.

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.

I.5.4. Libération

La conformité d'une préparation terminée est définie en fonction de la correspondance aux spécifications mentionnées dans le chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" (§ III.4.2.5. du présent guide).

Le pharmacien *de la pharmacie à usage intérieur ou de l'officine de pharmacie ayant réalisé la préparation* est le seul apte à libérer ou refuser les préparations terminées au vu des données

¹¹ *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, etc.*

enregistrées dans le dossier de lot et d'un échantillon de la préparation. Sa décision doit être formalisée par un compte-rendu.

Si certaines préparations sont refusées, elles en portent clairement l'indication.

I.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 produits refusés sont conservés séparément dans l'attente de leur destruction. Le pharmacien approuve préalablement cette destruction.

I.5.6. Transport

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 et vers les services de soins*. Si elles existent, les conditions particulières de conservation (sensibilité à la chaleur ou au froid) sont respectées.

Le transport des préparations terminées se fait dans des chariots ou conteneurs clos et de préférence fermés à clef ou disposant d'un système de fermeture assurant la même sécurité.

I.5.7. Échantillothèque

Un échantillon de chaque lot de préparations terminées (cf. chapitre II "Contrôles" § II.3.2. du présent guide) est conservé, sauf exceptions justifiées. La quantité minimale conservée doit permettre 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.

Chapitre II - Contrôles

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 libérées pour l'utilisation dès lors que leur qualité a été jugée satisfaisante.

II.1. Généralités

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 I "Préparation" § I.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. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications requises et une expérience suffisantes.

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

II.2. Exigences Fondamentales

Les exigences fondamentales sont les suivantes :

- II.2.1. Les installations sont adaptées.
- II.2.2. Le personnel est qualifié et régulièrement formé aux activités de contrôle conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière¹² et au code de la santé publique.
- II.2.3. 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.
- II.2.4. Les échantillons sont prélevés selon des méthodes approuvées.
- II.2.5. Le matériel est qualifié et les méthodes d'analyse sont validées.
- II.2.6. des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement
- II.2.7. 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.
- II.2.8. Aucun lot de préparation n'est libéré pour la dispensation avant que le pharmacien n'ait certifié qu'il répond aux exigences spécifiées.
- II.2.9. 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.

¹² Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BO 2 bis.

A côté des missions 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.*

Toutes les opérations suivent des procédures écrites.

II.3. Organisation

Les locaux et matériels sont adaptés aux opérations effectuées et sont conformes aux dispositions précisées dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière¹ (Chapitre "Locaux et matériels" § 3.3.4.) *et, pour les officines de pharmacie, dans le code de la santé publique (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 paragraphe 4. Ce recours est mentionné dans les dossiers de lots.

II.3.1. Documents

Les documents utilisés suivent les principes énoncés au chapitre III "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 (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.5. du présent guide).

Il est recommandé 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.

II.3.2. Echantillonnage

Le prélèvement d'échantillons (cf. chapitre I "Préparation" § I.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.

Dans le cas des matières premières, chaque contenant fait l'objet d'un prélèvement *et d'une identification*.

Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement (cf. annexe 1 § 9. 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 et le numéro d'enregistrement dans l'échantillothèque.

Les échantillons de chaque lot de matières premières sauf solvants, gaz et eau qui doivent par ailleurs faire l'objet de contrôles et de chaque lot de préparation sont conservés dans une échantillothèque pendant un an après la date limite d'utilisation, sauf exceptions justifiées.

Les préparations terminées sont normalement conservées dans leur conditionnement définitif et selon les conditions recommandées. Ces échantillons sont conservés en quantité suffisante pour effectuer au moins une analyse complète.

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*.

II.3.3. Analyses

Les méthodes d'analyse sont validées (cf chapitre II « Contrôles » § II.3.1. du présent guide).

Les résultats sont enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence. Tout calcul est soigneusement vérifié.

Les enregistrements 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 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.

II.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*.

Les contrôles sont de différents types, notamment :

- *des contrôles physico-chimiques ;*
- *des contrôles microbiologiques ;*
- les contrôles mentionnés dans les monographies de la pharmacopée pour les matières premières ;
- les contrôles mentionnés par la pharmacopée pour les différentes formes pharmaceutiques ;
- des mesures de radioactivité *pour les* médicaments radiopharmaceutiques ;
- et tout autre contrôle rendu nécessaire par le caractère de la préparation ;
- *contrôle de l'étiquetage ;*
- *des contrôles d'environnement (air, surfaces).*

II.4. Sous-traitance des analyses

Au terme du premier alinéa de l'article R. 5126-10 du code de la santé publique, *les pharmacies à usage intérieur* disposent des "équipements propres à assurer les contrôles adaptés sur les matières premières et produits finis". Toutefois, *ces pharmacies* ont la possibilité de confier dans des cas exceptionnels, en justifiant de ce recours auprès de l'inspection compétente, "certaines des opérations de contrôle à un laboratoire sous-traitant par un contrat écrit qui fixe les responsabilités respectives des parties".

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

La sous-traitance des *analyses* est prévue à titre exceptionnel et ne saurait concerner l'ensemble des contrôles ; le contrôle d'identité et l'échantillonnage restent obligatoires et à la charge du pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur.

Ces mêmes principes sont à respecter par les officines de pharmacie pour la sous-traitance des analyses.

II.4.1. Sous-traitance à un établissement pharmaceutique

Si le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique *de fabrication*, l'activité de sous-traitance doit être autorisée par l'AFSSaPS *selon l'article R. 5126-10 du code de la santé publique*. Le principe de cette autorisation a essentiellement pour objet la vérification du statut et du contenu de l'autorisation d'ouverture d'établissement (activité de fabricant autorisé au contrôle de la qualité) et prend en compte l'avis de *l'inspection compétente* sur la justification du recours à la sous-traitance. L'AFSSaPS se prononce sur l'aptitude du sous-traitant à réaliser les contrôles demandés, sur la base *notamment* de l'autorisation d'ouverture d'établissement.

Deux situations de sous-traitance de certaines opérations de contrôle de la matière première et/ou préparations terminées par une pharmacie à usage intérieur se présentent selon la source d'approvisionnement en matière première.

II.4.1.1. Cas d'une matière première entrant dans la composition d'une spécialité pharmaceutique. L'établissement livre une matière première libérée à la pharmacie à usage intérieur et assume ainsi l'ensemble des opérations du contrôle de la qualité, y compris l'échantillonnage. La pharmacie à usage intérieur reste responsable de la réalisation du contrôle d'identité mais délègue ainsi l'échantillonnage et le contrôle total de la matière première. Un contrat spécifie que l'établissement pharmaceutique s'engage sur la qualité de la matière première qu'il distribue, *au moyen notamment d'un bulletin de contrôle daté et signé, correspondant au lot délivré.*

II.4.1.2. Autres cas :

- Etablissement pharmaceutique fabricant ayant une activité limitée au contrôle de la qualité dans la décision d'ouverture d'établissement octroyée par l'AFSSaPS.
- Etablissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé et dont l'activité de contrôle de sous-traitance porte sur une matière première n'entrant pas dans la composition d'une préparation hospitalière qu'il réalise. Cet établissement pharmaceutique doit détenir une autorisation de fabricant ayant une activité portant sur le contrôle de qualité de matières premières et/ou produits finis ainsi que sur la réalisation de préparations hospitalières.

Les matières premières sont alors prélevées par la pharmacie à usage intérieur et envoyées au laboratoire sous-traitant pour contrôle.

II.4.2. Autres sous-traitances de contrôle

Dans tous les autres cas (fabricant de la matière première, distributeur ou importateur de la matière première ayant le cas échéant un statut pharmaceutique applicable à une autre activité c'est-à-dire dont la décision d'ouverture est sans rapport avec la matière première,...), la pharmacie à usage intérieur *ou l'officine de pharmacie* fixe elle-même son niveau de contrôle, *sur la base d'un cahier des charges prenant en compte les exigences des monographies de la pharmacopée, en particulier la monographie générale « substances pour usage pharmaceutique »*, et peut s'adresser à un

laboratoire de son établissement de santé ou tout autre laboratoire ayant les qualifications nécessaires.

Bien que certains contrôles puissent être sous-traités, le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur *ou la responsabilité de l'officine* 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.*

Chapitre III - *Gestion de la qualité et Documentation*

III.1. Principes

III.1.1. La documentation est un outil de transmission et de conservation de l'information essentiel à la gestion de la qualité¹³. Tous les documents nécessaires pertinents et suffisants au processus de préparation doivent être gérés 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.

III.1.2. Plusieurs types de documentation sont concernés :

III.1.2.1. La documentation nécessaire pour valider la faisabilité de la préparation lorsque celle-ci est initialement demandée par un médecin (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 terme 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 terme 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.

III.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.

¹³ Chapitre « *Gestion de la qualité* » des *Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière* Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BO 2 bis.

- III.1.2.3. La documentation permet, suite à un signalement de pharmacovigilance, le retrait de toutes les unités produites non utilisées.
- III.1.3. La documentation recueillie et réalisée permet d'effectuer les déclarations des préparations hospitalières¹⁴ à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS).
- III.1.4. La documentation est gérée par une procédure de maîtrise des documents (cf. annexe 1 du présent guide).
- III.1.5. 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.
- III.1.6. Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre 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.
- III.1.7. Des instructions de préparation, de conditionnement et de contrôle existent pour chaque préparation.
- III.1.8. Des instructions *de qualification, d'utilisation et de maintenance* existent pour les appareils nécessaires aux préparations et aux contrôles.
- III.1.9. Les enregistrements assurent la traçabilité de chaque lot de préparation, y compris sa délivrance et son expédition le cas échéant.
- III.1.10. 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*.
- III.1.11. *Les enregistrements permettent un suivi des actions correctives éventuelles et l'amélioration du système de gestion de la qualité.*
- III.1.12. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs *aux matières premières et aux articles de conditionnement mis en œuvre*, à la préparation, 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.

¹⁴ Déclarations prévues à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, arrêté du 29/12/03 publié au Journal Officiel du 24/01/04.

III.2. Systèmes informatisés

- III.2.1. L'utilisation de systèmes informatisés dans le processus de préparation et de contrôle doit *permettre de respecter les différents principes* figurant dans ce guide.
- III.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.
- III.2.3. *L'établissement d'un cahier des charges et la qualification du système informatisé doivent se faire en collaboration étroite entre le pharmacien et le service informatique. Le responsable de la pharmacie ou l'établissement dont il dépend doit conclure un contrat avec l'organisme chargé de l'assistance et de la maintenance du système informatisé.*
- III.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 doivent pouvoir 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.
- III.2.5. *Archivage*: les dossiers de lot conservés par un système informatisé sont protégés contre toute perte ou altération de données. *Les informations archivées doivent être dupliquées sur deux supports distincts : le premier servant à la consultation habituelle et le second étant gardé en réserve sur un support de stockage ineffaçable, et sous des formats assurant une pérennité de l'exploitation*. 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*.

III.3. Maîtrise des documents

III.3.1. Création et modification:

Les documents doivent :

- être créés, modifiés, diffusés selon un processus maîtrisé, *par un pharmacien en charge de l'assurance qualité* ;
- être *vérifiés*, approuvés, indexés, datés et signés par les personnes compétentes et autorisées ;
- faire l'objet d'une liste de référence indiquant la version en vigueur ;
- être connus et compris des *utilisateurs* ;
- être tenus à jour et accessibles à ceux qui en ont besoin, tout en respectant le secret professionnel ;
- être 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.

Une liste indiquant les versions en vigueur des documents est établie.

III.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.*

III.3.3. Archivage

La durée d'archivage des documents pharmaceutiques et médicaux est conforme à la réglementation en vigueur.

Pour les documents spécifiques au système qualité, cette durée d'archivage est définie (cf. Chapitre III « Gestion de la qualité et documentation » § III.5. du présent guide).

III.4. Documents nécessaires

III.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 III § III.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 doit disposer et/ou avoir accès à des sources documentaires appropriées et actualisées. Une partie de la déclaration¹⁵ faite à l'AFSSaPS est documentée par les informations recueillies à ce stade.

¹⁵ Déclarations des préparations hospitalières prévues à l'article L.5121-1 du code de la santé publique

III.4.1.1. Données pharmaceutiques relatives aux matières premières : substance(s) active(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation

Ces données comprennent :

- La dénomination des matières premières ;
- La composition quantitative de la préparation : quantité de substance active par unité de prise ou concentration pour les formes multidoses ;
- L'existence d'une monographie de la pharmacopée ;
- La justification de la conformité à une monographie de la pharmacopée ;
- L'origine biologique ou non des matières premières ;
- D'autres informations relatives à la source d'approvisionnement des matières premières :
 - a) si la matière première entre dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, et est de la même source et de la même qualité que celle de la spécialité :
 - la dénomination, dosage et forme pharmaceutique de la spécialité,
 - le déconditionnement ou non de la spécialité (son numéro de lot),
 - b) si la matière première n'entre pas dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, le(les) nom(s) et adresse(s) du fournisseur et du producteur ;
 - c) si la matière première entre dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France mais n'est pas de la même source et/ou de la même qualité que celle de la spécialité, le (les) nom(s) et adresse(s) du fournisseur et du producteur ;
- l'existence de documents relatifs aux matières premières incluses Pharmacopée ou en sus avec description de leurs caractéristiques physico-chimiques et biopharmaceutiques, notamment celles qui permettent leur identification et leur dosage, leur stabilité dans des conditions diverses de conservation, leur solubilité, etc. ;
- l'existence des fiches de données de sécurité¹⁶ ;
- l'appartenance du ou des substance(s) active(s) de la préparation à une liste de substances vénéneuses (liste I, liste II, exonération éventuelle, substance psychotrope, substance stupéfiante).

III. 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 2).

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

¹⁶ Directive n° 2001/58/CE du 27 juillet 2001

III.4.2. Procédures et instructions générales

III.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. § 1. de l'annexe 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.

III.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 1 (§ 5. et 6. du présent guide).

III.4.2.3. Etiquetage des préparations

Des procédures sont établies pour l'étiquetage des préparations, en conformité avec la réglementation en vigueur (cf. § 2. de l'annexe 1 du présent guide).

La préparation, jusqu'à la libération, est identifiée et porte la mention "en quarantaine".

Au cas où la surface disponible sur l'étiquette s'avérerait insuffisante, des recommandations écrites sur l'utilisation et la conservation de la préparation peuvent accompagner la dispensation.

Pour les préparations réalisées dans le cadre de la recherche biomédicale¹⁷, l'étiquetage est conforme à l'article R. 5121-16 du code de la santé publique.

III.4.2.4. Echantillonnage

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.

III.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 II "Contrôles" § II.3. du présent guide).

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre l'ensemble des produits utilisés au cours de l'acte de la 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 décrits aux § 3. et 4. de l'annexe 1.

¹⁷ cf. article L. 5126-11 du code de la santé publique

III.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 établies 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.

III.4.2.7. Enregistrement à l'ordonnancier

L'ensemble des dispensations de préparations est enregistré sur un ordonnancier. *Cet ordonnancier peut être sur un support papier ou un support informatique, dans le respect des conditions définies au Chapitre III « Gestion de la qualité et documentation » §III.2.* Ces enregistrements *chronologiques* comportent un numéro d'ordre, le nom et le numéro de lot de la préparation, le nombre d'unités, le nom du prescripteur, les nom et prénom du patient, le service de soins dans lequel il est hospitalisé ou son adresse s'il s'agit d'un patient non hospitalisé et la date à laquelle le médicament a été délivré.

III.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...).

III.4.2.9. Personnels

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

III.4.2.10. Matériels, équipements et zones critiques

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

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

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" 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.

III.4.2.11. Gestion des anomalies, des réclamations et des rappels de lots

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 oeuvre 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.

III.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 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 terme 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. § 8. de l'annexe 1 du présent guide).

III.5. Archivage des documents

L'archivage des documents est décrit dans une procédure.

En fonction de la réglementation^{18 19 20}, les durées minimales d'archivage des documents à la pharmacie sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Désignation	Durée minimale de conservation	Observations
<i>Ordonnancier</i>	<i>10 ans (article R. 5125-45 du Code de la santé publique)</i>	
Dossier de lot, Fiche de préparation et de contrôle ²¹	1 an au moins après la date de péremption du lot concerné	
<i>Documents relatifs à chaque lot de médicaments expérimentaux</i>	<i>5 ans après la fin de l'essai ou l'arrêt anticipé du dernier essai clinique durant lequel le lot a été utilisé</i>	<i>Art. R.5124-57-6 du CSP</i>
Enregistrements relatifs à la qualité ²²	à	Selon règlement interne à l'établissement
Cahiers de laboratoire de contrôles	5 ans ²³	

¹⁸ Arrêté du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières (J.O. du 25 octobre 1968)

¹⁹ 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

²⁰ Article R. 5125-45 du code de la santé publique

²¹ 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 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).

²² 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.

²³ cf. chapitre « Contrôles »

Chapitre IV - Retours, réclamations et rappels de lots

IV.1. Préparations retournées

Les préparations retournées à la pharmacie *sont détruites conformément à la réglementation en vigueur. Toutefois, pour les préparations anticancéreuses, une remise en stock pourrait être envisagée sous le contrôle d'un pharmacien et selon une procédure validée prenant en compte notamment, l'intégrité du conditionnement, le respect des conditions de conservation et de transport, ainsi que la traçabilité.*

IV.2. 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.

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 s'assure qu'un plan d'action est défini (actions correctives et délai de mise en œuvre, modification des procédures) afin d'éviter que le problème constaté ne se reproduise.

Le rappel de toutes les préparations incriminées est réalisé grâce aux données présentes dans le dossier de lot dans lequel figurent les copies des prescriptions ou tout autre élément permettant d'en assurer la traçabilité (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.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 de réconciliation est rédigé et conservé dans le dossier de lot.

La destruction des préparations fait l'objet d'un rapport de suivi de cette opération, conservé dans le dossier de lot.

IV.3. Effets indésirables

Au cas où les préparations sont responsables d'effets inattendus, indésirables ou néfastes, le pharmacien rappelle les préparations en question (cf. Chapitre IV § IV.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 de pharmacovigilance de sa région.

Chapitre V - Conditions de sous-traitance des préparations

Si une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, *d'un établissement médico-social ou une officine de pharmacie* est amené à réaliser des préparations pour le compte d'autres établissements de santé, *d'autres établissements médico-sociaux* ou d'autres *officines*, cette réalisation s'effectue dans un cadre contractuel de sous-traitance dans le respect des dispositions réglementaires et des présentes bonnes pratiques.

Un contrat de sous-traitance signé par chacun des directeurs *des établissements de santé, des établissements médico-sociaux* et des pharmaciens *titulaires des officines concernées*, précise pour les préparations réalisées, les rôles de l'établissement prestataire et celui de l'établissement ou de la structure bénéficiaire. *Ce contrat comporte une annexe technique précisant notamment :*

- *les conditions et délais de conservation ;*
- *les modalités de transport ;*
- *les délais de réalisation des préparations incluant la libération des lots.*

Les procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation et éventuellement de contrôles sont rédigées, connues et approuvées par l'établissement prestataire.

Le pharmacien de l'établissement de santé, de l'établissement médico-social ou de l'officine de pharmacie bénéficiaire a accès à l'ensemble du système documentaire de l'établissement prestataire ; il lui appartient d'évaluer la capacité de l'établissement prestataire à réaliser correctement les préparations qui font l'objet *du contrat* de sous-traitance. Le pharmacien s'assure notamment que les présentes bonnes pratiques sont respectées.

Lignes Directrices Particulières

Chapitre VI - Préparations de médicaments expérimentaux

VI.1. Principes

VI.1.1. *Selon le code de la santé publique (article R. 5126-9), les pharmacies à usage intérieur peuvent être autorisées pour la réalisation des préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales de médicaments mentionnées à l'article L. 5126-11, y compris la préparation des médicaments expérimentaux mentionnés à l'article L. 5126-5.*

VI.1.2. Les promoteurs d'essais cliniques informent le pharmacien assurant la gérance d'une pharmacie d'un établissement de santé des modalités de ces essais et des conditions éventuelles de réalisation de préparations destinées à ces essais. 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.

VI.1.3. L'analyse de faisabilité (cf. chapitre III "Gestion de la qualité et documentation" § III.1.2.1. et III.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 I "Préparation" (§ I.1.9. du présent guide).

VI.1.4. *Ce chapitre s'applique à la préparation de médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 du Code de la santé publique. Ces préparations répondent aux exigences fixées par le protocole de l'essai clinique.*

Ce chapitre ne s'applique pas aux préparations rendues nécessaires par les recherches biomédicales de médicaments et qui ne sont pas des médicaments expérimentaux. Ces préparations sont réalisées conformément aux principes généraux précédemment énoncés (chapitres I à V du présent guide), ainsi qu'aux lignes directrices particulières le cas échéant.

En effet, des produits autres que le produit à étudier, le placebo ou le médicament de comparaison peuvent être fournis aux personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. De tels produits peuvent être fournis comme médicaments associés ou comme médicaments de secours pour des raisons préventives, diagnostiques ou thérapeutiques, ou peuvent être nécessaires afin de garantir une prise en charge médicale adaptée de la personne qui se prête à la recherche. Il est possible également que ces produits soient utilisés conformément au protocole afin d'obtenir une réponse physiologique. Ces produits ne rentrent pas dans la catégorie des médicaments expérimentaux et peuvent être fournis par le promoteur ou l'investigateur.

Le promoteur doit veiller à ce que ces produits soient conformes à la demande d'autorisation d'essai clinique mentionnée à l'article L. 1123-8 et qu'ils présentent une qualité appropriée aux objectifs de l'essai, en tenant compte de l'origine des produits qu'ils soient ou non soumis à une autorisation de mise sur le marché et qu'ils aient ou non fait l'objet d'un reconditionnement. Il convient, pour veiller au respect de ces exigences, de faire appel à un

pharmacien responsable en France ou à une personne qualifiée dans la Communauté européenne ou partie à l'espace économique européen.

VI.1.5. Les opérations de préparation, de conditionnement et de libération des lots de médicaments expérimentaux sont effectuées conformément aux textes en vigueur (articles R.5124-57-1 à R.5124-57-6 du CSP) ainsi qu'aux lignes directrices particulières des BPF et notamment la LD12, le cas échéant, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

VI.2. Distribution de médicaments expérimentaux à d'autres pharmacies à usage intérieur

L'article L. 5126-1 du Code de la Santé Publique précise que « dans le cadre de recherches biomédicales réalisées sur des produits, substances ou médicaments, la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé peut être autorisée à titre exceptionnel par le directeur général de l'AFSSaPS à distribuer ces produits, substances ou médicaments à d'autres pharmacies à usage intérieur d'établissement de santé où la recherche est réalisée ».

La distribution des préparations destinées à une recherche biomédicale est réalisée conformément à l'article L. 5126-1 du CSP, à d'autres pharmacies à usage intérieur, selon les conditions suivantes :

- leur expédition est effectuée selon des procédures écrites, conformément aux instructions données par le promoteur ;
- chaque expédition fait l'objet d'un bordereau d'expédition ;
- le pharmacien s'assure que les préparations expédiées arrivent dans les conditions requises et que le bon destinataire en a accusé réception ;
- un inventaire détaillé des expéditions est établi (cet inventaire permet notamment d'identifier les destinataires).

Chapitre VII - Préparations de Médicaments Stériles

VII.1. Principes

VII.1.1. L'ensemble des dispositions générales relatives à la préparation, au contrôle et à la documentation est applicable aux préparations stériles, sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

VII.1.2. La préparation des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulière 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.

VII.2. Procédés de préparation

VII.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 I "Préparation" § I.2. du présent guide). Les matières premières utilisées répondent aux spécifications de la pharmacopée concernant *notamment* la contamination microbiologique initiale et les endotoxines bactériennes.

VII.2.2. Procédés :

Il existe trois principaux procédés de préparation :

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

VII.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 son 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.

VII.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 µm, 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 peut être vérifiée après usage.

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

VII.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.

VII.2.2.3.1. Préparation aseptique en système clos

Définition du système clos : "Système 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 VIII "Préparation de médicaments contenant des produits à risque" 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 VII § VII.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.

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, en système clos, suivantes :

- le transfert ;
- la dissolution ;
- la dilution,

dans un contenant stérile adapté à l'administration.

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

VII.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 0,22µm).

VII.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).

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

VII.3.1. Risque de contamination microbiologique

VII.3.1.1. Procédés par filtration stérilisante et préparation aseptique

Deux niveaux de risque sont définis :

VII.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.

VII.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.

VII.3.1.2. *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.

VII.3.2. 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 VIII "Préparation de médicaments contenant des produits à risque" du présent guide).

VII.4. Locaux et équipements

VII. 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 doivent être 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 m ³ , de taille égale ou supérieure à		de particules par m ³	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350 000	2000
C	350 000	2000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Non défini	Non défini

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos correspondent approximativement aux classifications de l'ISO : classes A et B : ISO 5, Classe C : ISO 7, 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 particulaire, 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 particulaire 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 particulaire 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.

VII.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 VII § VII.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 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 de traitement d'air est muni de filtres appropriés, tel que des filtres HEPA pour les classes A, B et C.

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 doit être 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.

VII.4.3. Isolateur

VII.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. 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.

Les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe (cf. chapitre VII § VII.5.2. critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée).

VII.4.3.2. Conditions d'accès :

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.

VII.4.4. Matériel

Dans la mesure du possible, le matériel, 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 du matériel 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.

VII.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 doit être 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.

VII.4.6. Qualification des installations et équipements

Tous les équipements et installations de la zone d'atmosphère contrôlée sont qualifiés.

VII.4.7. Maintenance

Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan pré-établi. Les interventions ne doivent pas affecter le fonctionnement des zones d'atmosphère contrôlée.

VII.5. Critères de choix de la zone d'atmosphère contrôlée et de l'équipement

La zone d'atmosphère contrôlée peut être de différente nature :

- 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 quelques exemples d'opérations qui sont réalisées dans les différentes classes *et qui tiennent compte des niveaux de risque définis au chapitre VII §VII.3. précédent.*

VII.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 VII § VII.5.2.)*

Sans risque inhabituel de contamination microbiologique

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

VII.5.2. Préparation aseptique et filtration stérilisante

Avec risque de contamination microbiologique élevé

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

** local réservé à cet usage, à accès contrôlé, de température ambiante maîtrisée*

*** utilisation pour préparations définies au chap. VIII*

Avec risque de contamination microbiologique faible

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

** local réservé à cet usage, à accès contrôlé, de température ambiante maîtrisée*

*** utilisation pour préparations définies au chap. VIII*

VII.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. Cette formation comporte 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 doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être 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 doivent être 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 doivent être portés. Le tissu ne doit virtuellement pas libérer de fibres ou de particules.*
- *Classe A/B : Une cagoule doit enfermer totalement les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir 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 doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manchettes dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit virtuellement libérer ni fibres ni particules et doit retenir 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.

VII.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.

VII.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 doit évaluer 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 VIII - Préparations de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement

VIII.1. Principes

VIII.1.1. Les substances et préparations dangereuses, de nature biologique ou chimique, sont classées en plusieurs catégories²⁷ *selon la nature du risque d'intoxication.*

Le risque d'une 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 dispersibilité du produit dans l'air ;
- le temps d'exposition.

VIII.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 ;
- par émission de vapeurs ;
- par aérosolisation ;
- par émission de poussières ;
- par émission d'éléments biologiques (bactéries, virus).

Les risques de contact diffèrent selon que la manipulation des produits concerne des liquides ou des poudres (cf chapitre VIII, §VIII.5.).

VIII.1.3. Les préparations de produits à risque suivent les règles générales du présent guide ainsi que celles des bonnes pratiques de pharmacie hospitalière²⁸. En outre, les médicaments radiopharmaceutiques et les préparations stériles sont manipulés selon leurs lignes directrices particulières (cf. chapitres VII et IX du présent guide).

VIII.2. Personnel

Le personnel manipulant des produits à risque 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 adoptés. Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, au transport des déchets.

²⁷ Articles L. 5132-2 et R. 5132-46 du code de la santé publique

²⁸ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BOS 2 bis

Les femmes enceintes doivent être exclues des activités de préparation²⁹ et de toute activité susceptible de les mettre en contact avec les produits à risque.

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.

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 doivent faire 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.*

VIII.3. Locaux

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation de produits à risque, sauf exception justifiée. En ce qui concerne les préparations stériles, les locaux répondent également aux dispositions du chapitre VII "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.

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

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

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.

²⁹ Décret n° 2001-97 du 1er février 2001

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter la contamination du local de préparation (cf. chapitre VII "Préparation des médicaments stériles") et éviter l'accumulation de produits toxiques. La zone peut être en surpression ou en dépression par rapport à l'environnement extérieur.

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

VIII.4. Matériel

Selon les produits et la nature des opérations effectuées, le matériel et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus (risque de contamination croisée, risque de biocontamination, risque de contact cytotoxique, etc.). 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 VII "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.

VIII.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 produits toxiques 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 VII "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, doit assurer une protection maximale. Il est recommandé d'utiliser 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.

VIII.6. Conditionnement

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

Si possible les préparations à risque doivent être 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.

VIII.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).

VIII.8. Contrôle

Les mêmes précautions que celles définies pour 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.

VIII.9. Transport des préparations de produits à risque

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.

VIII.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.

VIII.11. Gestion des anomalies et des réclamations

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. 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 distribuées 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.

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 non répertoriés dans la bibliographie, une déclaration doit être faite au centre régional de pharmacovigilance.

VIII.12. Documents

En complément de la documentation décrite pour l'ensemble des préparations au chapitre III "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.

Chapitre IX - Préparations de Médicaments Radiopharmaceutiques

IX.1. Principes

IX.1.1. Les principes généraux énoncés dans les chapitres "Préparation", "Contrôle" "Gestion de la qualité et documentation", "Préparation des médicaments stériles" et "Préparation de médicaments à risques ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement" 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.

IX.1.2. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme aux exigences des directives EURATOM fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers résultant des rayonnements ionisants, ainsi qu'aux dispositions nationales qui s'y rapportent.

IX.1.3. Seuls les radiopharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur³⁰ peuvent avoir la responsabilité de la préparation et du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques.

IX.1.4. L'organisation du système qualité relatif aux préparations radiopharmaceutiques est cohérent et complémentaire avec celui de l'activité de médecine nucléaire dans l'établissement de santé. Il est conforme à la réglementation spécifique des médicaments radiopharmaceutiques en vigueur.

IX.1.5. Compte tenu du risque inhérent aux reconstitutions de médicaments radiopharmaceutiques, ces reconstitutions sont à réaliser dans les locaux de préparation dédiés à la radiopharmacie, en tenant compte des obligations existantes en matière de radioprotection.

IX.2. Personnel

Lorsqu'ils effectuent les tâches relatives à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, les préparateurs en pharmacie et les autres catégories de personnels spécialisés³¹, sont placés sous l'autorité technique du pharmacien chargé des activités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

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 vigueur³² en particulier concernant la surveillance médicale spécialisée ([articles R231-73 à R231-116 du Code du Travail](#)).

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

³⁰ Article R. 5126-9 du code de la santé publique

³¹ Article L. 5126-5 du code de la santé publique

³² Directives EURATOM n° 96/29 du 13 mai 1996 et n° 97/43 du 30 juin 1997 – Article L.1333-1 et suivants, Article R. 1333-1 et suivants du code de la santé publique

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 en radiopharmacie. En outre, il bénéficie d'une formation continue spécifique.

IX.3. Locaux

IX.3.1. Principes

Les locaux de la radiopharmacie intégrés dans un service de médecine nucléaire sont des locaux pharmaceutiques et répondent à ce titre aux exigences *des textes en vigueur*³³, 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 scellées³⁴. Ils sont soumis, comme l'ensemble de l'installation utilisant des radionucléides en sources non scellées, à l'autorisation préalable du ministre chargé de la santé 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.

IX.3.2. Organisation générale

La radiopharmacie dispose de locaux techniques permettant la livraison, la détention, la préparation, le contrôle, *la reconstitution* 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 pharmacien et *par* la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée.

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.

IX.3.3. Local de livraison

Le local où s'effectuent les livraisons permet d'assurer l'isolement des trousseaux, précurseurs, générateurs et autres produits lorsque leur livraison a lieu en dehors de ses heures d'ouverture³⁵.

³³ Article R. 5126-11 du code de la santé publique

³⁴ Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales

³⁵ Article R. 5126-11 du code de la santé publique

IX.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, conformément *aux textes* en vigueur.

Du fait de la nature des radionucléides et des contraintes de radioprotection, la conservation des médicaments radiopharmaceutiques est généralement effectuée dans le local affecté à la préparation.

Des contrôles d'aérobiocontamination des enceintes, des hottes de marquage et des locaux sont effectués et les résultats de ces contrôles sont archivés.

IX. 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. 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.

IX. 3.4.2. Préparation aseptique en système ouvert et marquages cellulaires

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 D. *Ces locaux doivent être 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.*

IX.3.5. Local de contrôle

Les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local situé dans la zone contrôlée, si possible différent du local de préparation.

IX.3.6. Local de stockage des déchets radioactifs

Un local de stockage des déchets radioactifs en décroissance est conçu et agencé afin de respecter *les textes* en vigueur.

IX.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 sous la responsabilité du radiopharmacien ou du médecin nucléaire. La personne qui effectue ce contrôle doit être clairement identifiée.

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

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

IX.5. Préparation

IX.5.1. Commande, approvisionnement et réception

Les commandes des médicaments radiopharmaceutiques, 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.

L'approvisionnement des médicaments radiopharmaceutiques, précurseurs, trousse et générateurs est assuré par le radiopharmacien.

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

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

IX.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 préparation radiopharmaceutique est réalisée sous la responsabilité d'un pharmacien qualifié en radiopharmacie.

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.

IX.6. Contrôle des préparations terminées

IX.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 IX § IX.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* chargé des activités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

IX.6.2. Date limite d'utilisation

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

IX.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 international de la radioactivité (trèfle normalisé).

IX.6.4. Dossier de lot

La fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle permet d'assurer la traçabilité des matières premières utilisées.

Les informations suivantes sont enregistrées *sur cette fiche et regroupées dans un dossier de lot* :

- la dénomination de la préparation radiopharmaceutique ;
- la date et heure de la préparation ;
- le nom de la personne ayant réalisé la préparation ;
- le numéro de lot ;
- *les matières premières utilisées (dénomination, numéro de lot, quantité ou activité) ;*
- la quantité préparée (activité / volume) ;
- le nom de la personne ayant réalisé le contrôle ;
- les résultats des contrôles ;
- la date de libération de la préparation et le nom du radiopharmacien *qui la libère* ;

IX.6.5. Libération

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par les personnes qu'il aura nommément habilitées à l'effectuer.

Toute préparation non conforme est considérée, *après recherche des causes de l'anomalie (cf. chapitre IX. § IX.8.)*, comme un déchet radioactif et traitée comme tel.

IX.6.6. Stockage

Les préparations radiopharmaceutiques sont stockées dans des conditions conformes *aux 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*.

IX.6.7. Transfert des préparations radiopharmaceutiques

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

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

IX.6.8. Échantillothèque

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

IX.7. Gestion des déchets

Tous les déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs produits lors de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont triés, conservés et éliminés selon *les textes* en vigueur³⁶.

Un registre des sorties permet de tracer leur devenir.

IX.8. Gestion des anomalies et des réclamations

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. 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 distribuées 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.

Toute préparation non conforme est identifiée, gardée et isolée dans une protection plombée jusqu'à la détermination de la cause de la non conformité. Toute anomalie est examinée et enregistrée. 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 doit être faite, à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (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 et à la personne physique en charge de l'activité nucléaire autorisée.

³⁶ Circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides (B.O. MES n° 2001-32)

Annexes

Annexe 1 - Contenu des Documents

1. Enregistrements de réception des matières premières et articles de conditionnement

Les enregistrements de réception comportent :

- 1.1. la dénomination du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;
- 1.2. la date de réception ;
- 1.3. la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du producteur ;
- 1.4. le numéro de lot du producteur ou son numéro de référence ;
- 1.5. la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- 1.6. le numéro de lot du produit attribué après sa réception ;
- 1.7. tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients).

2. Étiquetage des préparations terminées

L'étiquetage des préparations terminées comporte :

- 2.1. la dénomination du centre hospitalier et de la pharmacie ;
- 2.2. la dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, *sa voie d'administration* et son dosage en *substance(s) active(s)* ;
- 2.3. le numéro de lot ;
- 2.4. la date limite d'utilisation ;
- 2.5. le numéro d'ordonnancier (inscrit lors de la dispensation) ;
- 2.6. des indications aidant au bon usage de la préparation (posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire...) ;
- 2.7. le mode de conservation ;
- 2.8. les mentions réglementaires selon l'article R. 5132-18 et, le cas échéant, l'article R. 5121-16 du code de la santé publique.

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

3. Spécifications des matières premières et des articles de conditionnement

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

- 3.1. leur description, y compris :
- 3.2. la dénomination utilisée dans la pharmacie et le numéro de code interne ;
- 3.3. la référence à une monographie de la pharmacopée ;
- 3.4. la dénomination des fournisseurs et si possible la dénomination du producteur d'origine ;
- 3.5. des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- 3.6. les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- 3.7. les conditions et les précautions éventuelles de stockage ;
- 3.8. la durée maximale de stockage avant recontrôle.

4. Spécifications des préparations terminées

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

- 4.1. l'identification de la préparation (dénomination, forme pharmaceutique, dosage en *substance(s) active(s)*) ;
- 4.2. la composition qualitative et quantitative ;
- 4.3. les références des matières premières (cf. spécifications des matières premières) ;
- 4.4. les caractéristiques du conditionnement ;
- 4.5. le nombre d'unités préparées par lot ;
- 4.6. les instructions d'échantillonnage et de contrôle avec les limites d'acceptation ou la référence des procédures correspondantes ;
- 4.7. les conditions et les précautions éventuelles de conservation ;
- 4.8. la durée de conservation ;
- 4.9. les conditions d'utilisation et la voie d'administration ;
- 4.10. l'ensemble des données ou références bibliographiques qui ont déterminé la faisabilité de la préparation.

5. Instructions de préparation

Les instructions de préparation comportent au moins :

- 5.1. l'endroit où est effectuée la préparation et les principaux matériels et appareils utilisés ;
- 5.2. 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...) ;
- 5.3. la formulation unitaire et/ou des lots ;
- 5.4. des instructions détaillées (ou modes opératoires) pour chaque étape de la préparation (par exemple la vérification, les pré-traitements et la séquence d'addition des matières premières, les temps de mélange, les températures...) ;
- 5.5. toute précaution particulière à observer.

6. Instructions de conditionnement

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

- 6.1. la dénomination de la préparation ;
- 6.2. la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage en *substance(s) active(s)* ;
- 6.3. la présentation exprimée en termes de nombre d'unités ou de poids ou de volume de la préparation dans le récipient final ;
- 6.4. 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 ;
- 6.5. 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 ;
- 6.6. 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 ;
- 6.7. une description des opérations de conditionnement et du matériel à utiliser.

7. Registre des préparations

Le registre des préparations comporte les informations suivantes à renseigner lors de chaque préparation :

- 7.1. un numéro d'ordre (qui constitue le numéro de lot) ;
- 7.2. la date de la préparation ;
- 7.3. la dénomination de la préparation, son dosage en *substance(s) active(s)*, sa forme pharmaceutique et son conditionnement ;
- 7.4. le nombre d'unités préparées par lot ;
- 7.5. le prescripteur, le service.

8. Dossier de lot de la préparation

Les éléments du dossier de lot sont les suivants :

8.1. Fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle.

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

- date de préparation ;
- nom de la (des) personne(s) ayant réalisé la préparation ;
- dénomination, dosage en *substance(s) active(s)* et forme pharmaceutique de la préparation ;
- numéro de lot ;
- date de péremption ;
- quantités théoriques préparées ;
- *matières premières utilisées : dénomination et numéro de contrôle ;*
- quantités pesées *ou volumes mesurés* ;
- 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 des contrôles physico-chimiques, bactériologiques ou autres s'il y a lieu (*en cas de sous-traitance des contrôles, leurs résultats sont conservés dans le dossier de lot*) ;
- 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 les calculs de rendement 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.

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

8.3. Relevé des *anomalies et incidents* éventuels survenus au cours de la préparation.

8.4. Tout autre document de contrôle nécessaires à la libération du lot.

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

8.6. *Documentation relative aux réclamations.*

8.7. Certificat de destruction (éventuellement).

9. Registre des échantillons de l'échantillothèque

Le registre des échantillons de l'échantillothèque comporte :

9.1. *Les informations suivantes à renseigner lors de chaque entrée :*

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

9.2. *Lors de chaque sortie, les informations suivantes sont enregistrées :*

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

Annexe 2 - Liste non exhaustive de Situations Difficiles ou Inacceptables d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées

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.

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.

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.

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.

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 *certain*s éthers de glycols, certains conservateurs, etc.

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.

7. Toutes formes non parentérales vers une forme parentérale

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

Exemple : cas des oligoéléments qui sont aujourd'hui des formes exclusivement à usage oral ou externe mais que certains utilisateurs pourraient, compte tenu d'utilisations antérieures, administrer par la voie parentérale.

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.

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.

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 VIII "Préparation de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement".

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 I "Préparation" § I.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, etc...).