

BONNES PRATIQUES
DE PREPARATION
A L'HOPITAL

(PROJET - 15 JUILLET 2002)

LISTE DES PERSONNES AYANT PARTICIPE A L'ELABORATION DU DOCUMENT :

Monsieur LEFEVRE Philippe, Président

Mme ARDOIN (Anne-Marie)
M. ARNAUD (Philippe)
M. AULAGNER (Gilles)
Mme BRION (Françoise)
M. BROSSARD (Denis)
Mme BURNEL (Sylvie)
M. CERTAIN (Bernard)
M. CHAUMEIL (Jean-Claude)
Mme CRAUSTE-MANCIET (Sylvie)
M. CROZE (Régis)
Mme DE SAINT MARTIN (Florence)
M. DROULERS (Stéphane)
Mme DUPIN-SPRIET (Thérèse)
Mme GARD (Claudine)
M. LE PALLEC (Gilles)
Mme ORRECHIONI (Anne-Marie)
M. OUSTRIN (Jean)
M. PRADEAU (Dominique)
M. PROGNON (Patrice)
M. RAMBOURG (Patrick)
M. SAUBION (Jean-Louis)
Mme VALENCON (Patricia)
Mme VERGELY (Laurence)

Ainsi que pour l'Afssaps :

M. AOUMER (Azzedine)
Mme BELORGEY (Chantal)
Mme BLOUET (Elham)
M. CHEVALLIER (Alain)
Mme CHEVALME (Yanna)
M. COMPAGNON (Pierre-Albert)
M. CORTEZ (Yves)
Mme DEMARE (Nadine)
Mme DESMARES (Catherine)
Mme FLUCKIGER (Laurence)
Mme HATTCHOUEL (Joëlle)
Mme LÊ (An)
M. LEMINOUX (Jean-Michel)
Mme LEVAN (Isabelle)
M. MACHADO (Pedro)
M. POIRIER (Dominique)

SOMMAIRE

PREAMBULE		page 4
GLOSSAIRE		page 7
GENERALITES		
Chapitre 1	Préparation	page 13
Chapitre 2	Contrôles	page 24
Chapitre 3	Documentation	page 30
LIGNES DIRECTRICES PARTICULIERES		
Chapitre 4	Préparations magistrales	page 39
Chapitre 5	Préparations destinées à des essais cliniques	page 43
Chapitre 6	Préparation de médicaments stériles	page 49
Chapitre 7	Préparation de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement	page 60
Chapitre 8	Préparation de médicaments radiopharmaceutiques	page 65
ANNEXES		
Annexe 1	Modèle de procédure de maîtrise des documents	page 72
Annexe 2	Contenu des documents	page 76
Annexe 3	Liste non exhaustive de situations difficiles ou inacceptables d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées	page 80
Annexe 4	Qualification des Matériels - Validation du procédé	page 82
Annexe 5	Pharmacopée	page 84
Annexe 6	Principales règles de radioprotection concernant l'aménagement, l'équipement et l'organisation d'une radiopharmacie	page 86

PREAMBULE

Les missions des pharmacies à usage intérieur comportent notamment la préparation, le contrôle et l'approvisionnement des médicaments, en l'occurrence des préparations hospitalières et magistrales (L.5126-5 du Code de la Santé Publique).

Les pharmacies à usage intérieur doivent fonctionner conformément aux bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (arrêté du 22/06/2001 et BO-MES n° 2001-BOS 2 bis).

Il importe que les préparations de médicaments réalisées par les pharmacies à usage intérieur soient préparées en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L.5121-5 du Code de la Santé Publique et faisant l'objet du présent document.

Ce guide s'applique aux préparations magistrales et hospitalières (dont les préparations du formulaire national) réalisées dans une pharmacie à usage intérieur ou un établissement pharmaceutique autorisé au sein d'un établissement de santé.

Il ne s'applique pas aux autres produits de santé à savoir les dispositifs médicaux, les produits thérapeutiques annexes, les cosmétiques, les allergènes, les préparations de thérapie génique et cellulaire, les produits officinaux divisés.

La réalisation des préparations magistrales fait partie des activités dites obligatoires de toute pharmacie à usage intérieur alors que la réalisation des préparations hospitalières constitue une activité optionnelle et devrait être incluse de façon spécifique dans l'autorisation d'ouverture de la pharmacie à usage intérieur.

1. Préparations magistrales et hospitalières : généralités

Les préparations magistrales et hospitalières sont respectivement définies aux articles L. 5121-1- 1° et 2° du Code de la Santé Publique.

Une préparation hospitalière est un médicament préparé dans une pharmacie à usage intérieur selon les indications de la pharmacopée dans des conditions conformes aux présentes bonnes pratiques dès lors qu'aucune spécialité pharmaceutique n'est disponible ou adaptée sur le territoire.

Ces préparations ne peuvent être dispensées qu'au vu d'une prescription médicale au sein de l'établissement de santé.

Elles font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé conformément au 2° de l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique.

Les préparations ne font pas l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (article L.5121-12 du Code de la Santé Publique).

Lorsqu'une préparation est réalisée à partir d'une spécialité pharmaceutique ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché en France mais disponible à l'étranger, une autorisation d'importation, et non une autorisation temporaire d'utilisation, doit être demandée à l'Afssaps pour l'importation de la spécialité.

2. Sous-traitance de réalisation de préparations, distribution ou approvisionnement de préparations

2.1. L'activité des pharmacies à usage intérieur est limitée à l'usage particulier des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées ou qui appartiennent au syndicat interhospitalier (article L.5126-1).

L'approvisionnement et la distribution de préparations hospitalières ne constituent pas à proprement parler la sous-traitance de réalisation de préparations. En effet, la sous-traitance peut se définir comme une relation contractuelle entre un donneur d'ordre et un sous traitant réalisant la préparation. Elle repose donc sur un contrat écrit fixant les responsabilités respectives de chaque partie et une évaluation par le donneur d'ordre de la capacité du sous-traitant à réaliser correctement le travail demandé. Cette notion de sous-traitance de la réalisation de préparations n'apparaît pas en tant que telle dans les textes législatifs et réglementaires, qu'il s'agisse des préparations magistrales ou des préparations hospitalières.

2.2. Toutefois, à titre exceptionnel et si elle n'est plus provisoirement à même d'assurer une ou plusieurs de ses activités, une pharmacie à usage intérieur peut en confier la réalisation à d'autres pharmacies à usage intérieur du même établissement ou du syndicat interhospitalier dont est membre l'établissement où elle est implantée (article L. 5104-16).

2.3. La distribution ou l'approvisionnement en préparations à d'autres établissements doit être exceptionnelle et conforme aux dispositions législatives dérogatoires mentionnées dans le paragraphe 7. (Distribution de préparations à d'autres pharmacies à usage intérieur) du chapitre Préparation de ce présent guide.

3. Responsabilité du pharmacien qui dispense la préparation qu'il n'a pas lui-même réalisée

La pharmacie à usage intérieur qui réceptionne la préparation effectuée dans une pharmacie à usage intérieur autre que la sienne (ou établissement), doit s'assurer de la qualité de cette préparation et l'agréer. Pour se faire, il est également possible d'établir un contrat entre l'une et l'autre pharmacie à usage intérieur (ou établissement), contrat spécifiant clairement les responsabilités des deux parties. A titre d'exemple, la pharmacie à usage intérieur qui réceptionne la préparation devrait vérifier que la pharmacie à usage intérieur ou l'établissement qui la réalise dispose d'une autorisation de fonctionnement incluant la réalisation de préparations hospitalières.

4. Pharmacovigilance

Les dispositions définies dans l'article L.5121-20 13°) du code de la santé publique et le cas échéant, dans la loi n° 88-1138 du 20 Décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (dite loi Huriet-Sérusclat) s'exercent pour les préparations.

GLOSSAIRE

Les définitions données ci-dessous s'appliquent aux termes utilisés dans ce document. Ils peuvent avoir des significations différentes dans d'autres contextes.

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 SI, l'unité d'activité d'une source radioactive est le becquerel. Le curie est une unité hors système SI.
Amélioration de la qualité	Action entreprise dans tout organisme en vue d'accroître l'efficacité et le rendement des activités et des processus pour apporter des avantages accrus à la fois à l'organisme et à ses clients.
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.
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.
Contamination croisée	Contamination d'un produit par un autre.
Dossier de lot	Élément essentiel en terme d'assurance de la qualité et de traçabilité de la préparation. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.
Echantillonnage	Prélèvement d'une quantité représentative d'un lot de matière première ou d'une préparation terminée en vue d'en effectuer l'analyse (cf. chapitre 2 "Contrôles" § 3.2.).
Echantillothèque	Ensemble des échantillons conservés dans une zone particulière en vue d'en faire l'analyse en cas de besoin.
Équipement critique	Équipement important et essentiel pour la réalisation d'une opération de préparation ou de contrôle

Enregistrement	Document qui fournit des preuves tangibles des activités effectuées ou des résultats obtenus. Un enregistrement peut être écrit ou conservé sur un support de données sécurisé.
Essai clinique	Toute investigation menée chez l'homme afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou efficacité.
Excipient à effet notoire	Excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. <i>Article R. 5143-8 du code de la santé publique</i>
Faisabilité	Appréciation, en vue de sa réalisation, de la conformité d'une préparation à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques (<i>cf. chapitre 3 "Documentation" § 1.2.1. et 4.1.</i>)
Instruction	Document qui décrit la manière dont une opération doit être effectuée ainsi que les moyens nécessaires pour la mener à bien. Les instructions se distinguent des procédures par le fait qu'en général elles ne concernent qu'une opération précise, un service, une machine ou une personne.
Investigateur	Personne physique qui dirige et surveille la réalisation de l'essai.
Lot	Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
Matière première	Toute substance utilisée dans la réalisation d'une préparation, à l'exclusion des articles de conditionnement.
Mise en insu	Procédure dans laquelle une ou plusieurs parties intervenant dans l'essai ne sont pas informées des traitements administrés. Dans une procédure en simple insu (ou simple aveugle), c'est généralement le sujet soumis à l'essai qui n'est pas informé, alors que dans une procédure en double insu (ou double aveugle), outre le sujet, ni l'investigateur ni le moniteur ni même parfois la personne qui analyse les données ne sont informés des traitements administrés. En ce qui concerne l'étiquetage et le conditionnement de la préparation destinée à l'essai clinique, la mise en insu revient à cacher délibérément l'identité de la préparation conformément aux

instructions du promoteur. La levée de l'insu signifie la révélation de l'identité des préparations.

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> <i>cf. annexe 5</i>
Préparation	Terme désignant les opérations complètes de préparation et de conditionnement.
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 dans 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.
Préparation magistrale	Tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé.
Préparations	Terme désignant le produit fini (préparations terminées).
Procédure	Manière spécifiée d'accomplir une activité. Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme "procédure écrite". Une procédure écrite comporte généralement l'objet et le domaine d'application d'une activité : <ul style="list-style-type: none">✓ 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. La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.

Procédure documentée	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.
Processus	Toute activité utilisant des ressources et gérée de manière à permettre la transformation d'éléments d'entrée en éléments de sortie, peut être considérée comme un processus. L'élément de sortie d'un processus constitue souvent l'élément d'entrée du processus suivant.
Promoteur	Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique.
Protocole	Document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole et ses modifications.
Qualification	Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.
Quarantaine	Situation des matières premières, des articles de conditionnement et des préparations en cours ou terminées, isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.
Radioactivité	Phénomène de transformation spontanée d'un 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	Procédé selon lequel l'affectation d'un sujet de l'essai à un groupe de traitement est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de l'essai. <i>Synonyme : Tirage au sort</i>
Reconstitution	La reconstitution des spécialités pharmaceutiques est une opération de mélange simple d'une solution, d'une poudre, d'un lyophilisat, etc. avec un solvant pour usage parentéral ou non qui s'effectue extemporanément dans une unité de soins selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit.

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.
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 soit pour le personnel, soit 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.
Spécification	Document énonçant des exigences. 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.
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 particulaire sont maîtrisées (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles" § 4.1.).

GENERALITES

CHAPITRE 1

PREPARATION

1. PRINCIPES - GENERALITES

- 1.1. Les préparations réalisées dans les établissements de santé peuvent être de différents types ¹ : magistrales ou hospitalières.
- 1.2. Les opérations de division, de conditionnement et d'étiquetage de toute matière première ou préparation déjà réalisée relèvent des présentes bonnes pratiques.
- 1.3. 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 management de la qualité mis en place. La gestion de la qualité est réalisée selon les principes définis dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière².
- 1.4. Les opérations de préparation et de conditionnement sont réalisées en utilisant le système documentaire décrit au chapitre 3 "Documentation".
- 1.5. 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.
- 1.6. Un dossier de lot est constitué pour chaque lot préparé (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.6. et annexe 2 § 8.).
- 1.7. Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés pour la réaliser et la contrôler.
- 1.8. Le pharmacien a la responsabilité de décision de réalisation des préparations. Il en apprécie la faisabilité (cf. chapitre 3 "Documentation" § 1.2.1 et § 4.1.).
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 dangereuse³.
S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.
Le pharmacien contrôle également la conformité de la prescription à la réglementation en vigueur.
- 1.9. La préparation est menée sous la responsabilité du pharmacien par des personnes compétentes, qualifiées et régulièrement formées. 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.

¹ Article L. 5121-1 (1°, 2° et 3°) du code la santé publique

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

³ Article R. 5015-60 du code de la santé publique

- 1.10. 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.
Lorsqu'un texte n'est pas publié dans les deux pharmacopées précitées, il peut être fait référence à la pharmacopée d'un autre état membre de l'Union Européenne (cf. annexe 5)
- 1.11. Les locaux et matériels (sols, cloisons, plafonds, mobiliers, éclairage, ventilation, traitement d'air, température, humidité, etc.) sont adaptés aux opérations effectuées et sont conformes aux dispositions précisées dans les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière².
- 1.12. Tout appareillage, toute installation de préparation ou de contrôle est qualifié avant utilisation (cf. annexe 4). Les certificats de qualification sont conservés pendant la "durée de vie" des appareillages et installations.
- 1.13. Toute méthode de préparation et de contrôle est validée avant sa mise en œuvre (cf. annexe 4). Toutes les modifications de ces méthodes sont suivies impérativement d'une nouvelle validation. Les résultats des validations sont conservés conformément aux règles d'archivage (cf. chapitre 3 "Documentation" § 5.).
- 1.14. Des mesures à caractère organisationnel et technique sont prises pour éviter les contaminations croisées et microbiennes, les confusions et les erreurs. Ces précautions sont particulièrement suivies lors de manipulation de substances potentiellement toxiques, toxiques ou particulièrement dangereuses.
- 1.15. Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont mis en quarantaine immédiatement après leur réception ou leur préparation et jusqu'à leur libération en vue de leur usage, leur stockage ou leur dispensation.
- 1.16. Les produits réceptionnés et les préparations terminées sont stockés dans les conditions appropriées et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.
- 1.17. Dans les opérations de préparation où cela se justifie, tout écart observé entre le rendement théorique attendu et le rendement effectif est expliqué. Des limites d'acceptation sont établies.
- 1.18. A tout moment au cours du processus, les matières premières, les matériels utilisés et les préparations sont identifiés.
- 1.19. L'accès aux zones de préparation et de contrôle est limité aux personnes habilitées par le pharmacien.
- 1.20. La reconstitution des spécialités pharmaceutiques est une opération de mélange simple réalisée par le personnel soignant dans une unité de soins selon les indications mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit et ne constitue pas une préparation (cf. glossaire)

2. MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

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

- ✓ le ou les principes actifs (substances pharmacologiques 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 et être fabriquées et distribuées en conformité avec des bonnes pratiques⁴.

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 auxdites spécifications disponible et adaptée à la réalisation de la préparation considérée⁵.

2.1. Approvisionnement

Les matières premières utilisables pour les préparations à l'hôpital peuvent être de différentes origines :

- ✓ 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 origine et de la même qualité que celle de la dite 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.

Pour les matières premières décrites à la pharmacopée, la conformité à la monographie doit être démontrée (cf. annexe 5).

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.

⁴ Article L. 5138-2 du code de la santé publique

⁵ Article L. 5121-6 du code de la santé publique

La préparation d'une forme pharmaceutique appropriée, issue du déconditionnement d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France ne doit être envisagée qu'après avoir évalué les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de la préparation, en prenant en compte les recommandations citées à l'annexe 3.

Dans le cas de préparations injectables (nutrition parentérale, médicaments cytotoxiques ou autres), il est préférable 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.

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.

La réception des matières premières est enregistrée (cf. chapitre 3 "Documentation" § 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 le nom utilisé au sein de la pharmacie.

2.3. Quarantaine

Les matières premières en attente de contrôle sont stockées en quarantaine, isolées des matières premières contrôlées et acceptées.

Une identification appropriée (étiquette, marque définie) signale le statut de la matière première, par exemple : « non contrôlée », « en attente de contrôle ».

2.4. Contrôles

Le pharmacien effectue sur chaque contenant les contrôles d'identité prévus dans les monographies de la pharmacopée ou, si elles n'existent pas, dans les spécifications des matières premières. Ceux-ci sont réalisés selon des méthodes d'analyse validées. Les résultats sont enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence (cf. chapitre 2 "Contrôles" § 3.3.).

Un bulletin d'analyse est demandé au fournisseur pour chaque lot de matière première livré. Si ce n'est pas le cas, ou si l'analyse n'est pas estimée satisfaisante par le pharmacien, il effectue des contrôles adaptés selon les spécifications 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 2 "Contrôles" (§ 3.2.).

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 dosages qu'il n'est pas possible de réaliser au sein de la pharmacie. L'échantillonnage et le contrôle d'identité sont toujours réalisés par le pharmacien.

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.

2.5. Stockage

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

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.

Les matières premières refusées sont conservées dans un endroit dédié avant d'être retournées au fournisseur ou détruites.

2.6. Articles de conditionnement

La même attention est apportée à l'approvisionnement, à la réception et à la conservation des articles de conditionnement primaires et extérieurs que celle apportée aux matières premières.

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.

3. OPERATIONS DE PREPARATION

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 3 "Documentation" § 4.3.).

Dans le cas de préparations orales pulvérulentes réalisées à partir d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, l'excipient principal de sa formulation peut s'avérer le plus approprié en tant qu'excipient diluant.

Les instructions de préparation détaillent notamment chaque étape de la préparation (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.4.).

3.2. Prévention des contaminations croisées pendant la préparation

Les dispositions suivantes sont respectées à chaque fois que nécessaire :

- ✓ préparation des différentes formes pharmaceutiques dans des zones séparées ;
- ✓ dans le cas d'utilisation d'une même zone, travail par campagne ;

- ✓ mise en oeuvre d'opérations de nettoyage et de désinfection appropriées et d'efficacité connue ;
- ✓ élimination des déchets ;
- ✓ traitement d'air approprié ;
- ✓ habillement 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.

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 (cf. annexe 4) ;
- ✓ 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 éliminés 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.

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.

3.4. Mise en oeuvre 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 oeuvre des matières premières obéit à trois obligations :

- ✓ la méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en oeuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer ;
- ✓ la mesure des quantités de matières premières fait l'objet d'enregistrements ;
- ✓ les matières premières sont identifiées de manière permanente au cours des opérations de mesure.

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

A chaque opération, les récipients sont ouverts avec les mêmes précautions que celles utilisées pour l'échantillonnage et refermés en évitant toute contamination croisée avec d'autres matières premières et toute contamination microbienne (cf. chapitre 2 "Contrôles" § 3.2.).

Le matériel utilisé pour les pesées⁶ subit un étalonnage régulier, en interne à une fréquence définie, et par un organisme agréé une fois par an au minimum⁷. 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 est le plus court possible.

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

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. Les conditionnements sont comptabilisés avant et après la réalisation de la préparation en vue d'un bilan comparatif et les données sont enregistrées dans le dossier de lot.

3.5. Réalisation de la préparation

La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.4.).

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.

4. OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

Les opérations de conditionnement sont réalisées en respectant les instructions de conditionnement (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.4.).

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.

Afin d'éviter toute confusion ou erreur, toutes les préparations de présentation semblable sont faites consécutivement ou dans des zones séparées.

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.

⁶ Décret n° 91-330 du 27 mars 1991 relatif aux instruments de mesure à fonctionnement non automatique

⁷ Arrêté du 22 mars 1993 relatif au contrôle des instruments de pesage à fonctionnement non automatique, en service

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.

5. PREPARATIONS TERMINEES

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 2 "Contrôles" (§ 3.).

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.

5.3. Etiquetage (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.2.2. et Annexe 2 § 2.)

L'étiquetage des préparations est conforme à la réglementation en vigueur⁸.

L'étiquette de la préparation comporte l'identification de la pharmacie qui l'a réalisée, la dénomination, la forme pharmaceutique 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, voie d'administration, 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 obligatoirement limitées.

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.

5.4. Libération

La conformité d'une préparation terminée est définie en fonction de la correspondance aux spécifications mentionnées dans le chapitre 3 "Documentation" (§ 4.3.).

⁸ Exemples : article R. 5200 du C.S.P. pour les préparations contenant des substances vénéneuses, article R. 5123 du C.S.P. pour les médicaments utilisés au cours des recherches biomédicales, etc.

Le pharmacien est le seul apte à libérer ou refuser les préparations terminées au vu des données 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.

5.5. Stockage

Après libération, les préparations terminées sont immédiatement stockées dans les 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.

5.6. Transport

Toute préparation terminée destinée à être transportée est pourvue d'un emballage adéquat suffisamment solide et robuste pour exclure toute altération du contenu et permettre en toute sécurité les manipulations nécessaires.

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.

5.7. Echantillothèque

Un échantillon de chaque lot de préparations terminées (cf. chapitre 2 "Contrôles" § 3.2.) 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.

6. RETOURS ET RECLAMATIONS, GESTION DES ANOMALIES

6.1. Préparations retournées

Les préparations retournées à la pharmacie sont soit détruites, soit remises en stock après approbation du pharmacien.

6.2. 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 reproduit dans le dossier de lot.

Si le contrôle de la préparation incriminée révèle une non-conformité, une analyse d'autres lots, notamment les lots mitoyens, de cette même préparation est réalisée.

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 3 "Documentation" § 4.6.).

Toutes les préparations rappelées sont identifiées en tant que telles et stockées dans un endroit séparé et sécurisé en attendant la décision du pharmacien. Un rapport détaillé des opérations de rappel est rédigé et conservé dans le dossier de lot.

En cas de destruction des préparations, celle-ci fait l'objet d'un rapport conservé dans le dossier de lot.

6.3. Gestion des anomalies

Le relevé des anomalies figure dans le dossier de lot de préparation (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.6.) et permet au pharmacien de préconiser des solutions pour le traitement de la non-conformité constatée.

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.

6.4. Effets indésirables

Au cas où les préparations sont responsables d'effets inattendus ou indésirables ou néfastes, le pharmacien rappelle les préparations en question (cf. § 6.2.) et les conserve à des fins éventuelles d'expertise.

7. DISTRIBUTION DE PREPARATIONS A D'AUTRES PHARMACIES A USAGE INTERIEUR

7.1. Médicaments pour essais cliniques : article L. 5126-1 du Code de la Santé Publique :

L'article L.5126-1 fixe 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 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 demande d'autorisation doit être formulée dans un document co-signé par le pharmacien, chef de service de la pharmacie à usage intérieur qui assure les opérations de distribution, et par le directeur de l'établissement de santé où se trouve cette pharmacie à usage intérieur. Elle doit être adressée à l'unité Essais Cliniques-Loi Huriet de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Les autorisations préalables ne sont accordées qu'en cas d'impossibilité justifiée de recourir à un établissement pharmaceutique et s'il y a un intérêt majeur de santé publique.

Les locaux en cours d'essai peuvent faire l'objet d'une inspection.

7.2. Autorisations visées à l'article L. 5126-2 du Code de la Santé Publique :

Le premier alinéa de l'article L.5126-2 prévoit que « lorsqu'il n'y a pas d'autre source d'approvisionnement possible pour un médicament ou produit déterminé », c'est-à-dire afin de faire face à une situation de pénurie et de répondre à un risque pour la santé des patients de

l'établissement de santé, le Préfet du département peut autoriser un établissement de santé à approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur.

Pour des raisons de santé publique, le dernier alinéa de ce même article prévoit que le ministre chargé de la santé peut, sur proposition de l'Afssaps, autoriser une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé réalisant pour son compte des préparations hospitalières (et non des préparations magistrales) ou l'établissement pharmaceutique créé en son sein, à délivrer ces préparations à d'autres pharmacies à usage intérieur.

Cet alinéa concerne des préparations initialement destinées à un ou des patients de la pharmacie à usage intérieur qui réalise ces préparations, mais destinées à un ou des patients d'un autre établissement.

En pratique, cette dérogation n'a pas vocation à détourner le principe général selon lequel l'activité d'une pharmacie à usage intérieur est limitée dans les conditions prévues à l'article L. 5126-1 précité et n'est donc susceptible de concerner en particulier que des préparations de pédiatrie ou également des préparations relatives aux maladies graves ou rares, pour lesquelles un manque de spécialités pharmaceutiques adaptées et disponibles existe.

Ces autorisations de distribution ne concernent que des préparations hospitalières dont l'intérêt thérapeutique, le rapport bénéfice/risque et l'absence d'alternative disponible ou adaptée (spécialités pharmaceutiques) ont été validés.

Dans le cadre de ces dispositions dérogatoires en matière d'approvisionnement en préparations hospitalières, la possibilité de recourir à un établissement pharmaceutique autorisé et appartenant à un établissement de santé doit être privilégiée car celui-ci est soumis aux Bonnes Pratiques de Fabrication applicables à l'industrie pharmaceutique et l'objet même de son activité est la réalisation de médicaments dont des préparations hospitalières, ce qui n'est pas le cas d'une pharmacie à usage intérieur en charge des autres activités prévues réglementairement.

CHAPITRE 2

CONTROLES

Les contrôles font partie des bonnes pratiques de préparation à l'Hôpital. 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 ne sont pas libérées pour l'utilisation sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante.

1. GENERALITES

L'évaluation des préparations terminées, en vue de leur libération pour la dispensation, prend en compte l'ensemble des données nécessaires, y compris les contrôles des matières premières (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.4.) et des articles de conditionnement, les conditions de préparation, l'examen des documents de préparation, la conformité aux spécifications de la préparation terminée et l'examen du conditionnement final.

L'activité de contrôle est indépendante de l'activité de préparation pour autant que la structure le permette. Les contrôles sont placés sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications 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.

2. EXIGENCES FONDAMENTALES

Les exigences fondamentales sont les suivantes :

- 2.1. Les installations sont adaptées.
- 2.2. Le personnel est qualifié et régulièrement formé conformément aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière⁹.

⁹ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BO 2 bis.

- 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.
- 2.4. Les échantillons sont prélevés selon des méthodes approuvées.
- 2.5. Le matériel est qualifié et les méthodes d'analyse sont validées (cf. annexe 4).
- 2.6. Des relevés sont établis manuellement et/ou par des appareils d'enregistrement. Ils prouvent que les procédures écrites requises sont effectivement appliquées.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

Toutes les opérations suivent des procédures écrites.

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.).

Le secteur des contrôles est conçu 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 à la pharmacie, le recours à d'autres laboratoires de l'hôpital ou à des laboratoires extérieurs, pour réaliser des analyses en sous-traitance, est possible selon les exigences du paragraphe 4. Ce recours est mentionné dans les dossiers de lot.

3.1. Documents

Les documents utilisés suivent les principes énoncés au chapitre 3 "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 soit à partir des ouvrages de référence 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 les enregistrements (y compris les documents de travail utilisés lors de l'analyse et les cahiers de laboratoire),
- ✓ résultats d'analyses et les certificats de conformité,
- ✓ données concernant la surveillance de l'environnement, le cas échéant,
- ✓ résultats des validations des méthodes d'analyse,
- ✓ procédures et les 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 3 "Documentation" § 5).

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.

3.2. Echantillonnage

Le prélèvement d'échantillons (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.4.) 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.

Les entrées et les sorties d'échantillons de l'échantillothèque font l'objet d'un enregistrement (cf. annexe 2 § 9.) 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 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 peuvent être définies.

3.3. Analyses

Les méthodes d'analyse sont validées.

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.

3.4. Contrôles réalisés

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

Les contrôles sont de différents types, notamment :

- 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 (médicaments radiopharmaceutiques) ;
- des contrôles d'environnement (air, surfaces) ;
- des contrôles microbiologiques.

4. SOUS-TRAITANCE DES ANALYSES

4.1. Règle générale :

Les pharmacies doivent disposer des équipements propres à assurer les contrôles adaptés sur les matières premières et produits finis.

4.2 La sous-traitance des opérations de contrôles :

Les pharmacies¹⁰ à usage intérieur ont la possibilité de confier dans des cas exceptionnels, en justifiant de ce recours auprès de l'inspection compétente (services déconcentrés compétents en matière d'ouverture de pharmacies à usage intérieur, c'est-à-dire la DRASS dont dépend l'établissement de santé concerné par la pharmacie à usage intérieur), certaines des opérations de contrôle (et donc pas toutes) à un laboratoire sous-traitant par un contrat écrit qui fixe les responsabilités respectives des parties.

La sous-traitance des contrôles est prévue à titre exceptionnel et ne saurait concerner l'ensemble des contrôles, le contrôle d'identité et l'échantillonnage devraient a minima restés obligatoires et à la charge du pharmacien gérant.

Si le laboratoire sous-traitant fait partie d'un établissement pharmaceutique de fabrication, l'activité de sous-traitance doit être autorisée par l'Afssaps. 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 la DRASS 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 de l'autorisation d'ouverture d'établissement.

Que le laboratoire soit établissement pharmaceutique de fabrication ou non, le pharmacien doit fournir une justification aux services déconcentrés (en principe pour apprécier localement l'insuffisance en certains équipements nécessaires à la réalisation de contrôles peu fréquents et/ou requérant une compétence particulière).

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

- a) Cas d'une matière première provenant d'un établissement pharmaceutique autorisé appartenant ou non à un établissement de santé :
 - soit comme fabricant de la spécialité pharmaceutique (établissement pharmaceutique) ou de la préparation hospitalière (établissement pharmaceutique d'un établissement de santé) dans la composition de laquelle entre la matière première. L'établissement pourrait livrer

¹⁰ Article R. 5104-16 du code de la santé publique

une matière première libérée à la pharmacie à usage intérieur et assumerait ainsi l'ensemble des opérations du contrôle de la qualité (y compris l'échantillonnage, ce qui constitue une dérogation au principe général selon lequel l'échantillonnage est à la charge du pharmacien gérant de la pharmacie à usage intérieur), le pharmacien gérant demeurant tenu de réaliser le contrôle d'identité. Un contrat est établi conformément aux dispositions en matière de sous-traitance du guide ; il spécifie que l'établissement pharmaceutique s'engage sur la qualité de la matière première qu'il distribue

- soit comme fabricant ayant une activité limitée au contrôle de la qualité dans la décision d'ouverture d'établissement octroyée par l'Afssaps. Les matières premières sont alors prélevées par la pharmacie à usage intérieur et envoyées au laboratoire pour contrôle (sous-traitance de certains contrôles).

Si l'établissement pharmaceutique est autorisé au sein d'un établissement de santé et que 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, l'échantillonnage devrait être effectué par la pharmacie à usage intérieur.

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.

- b) 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).

Le pharmacien de la pharmacie à usage intérieur doit fixer lui-même son niveau de recontrôle.

Bien que certains contrôles puissent être sous-traités, le pharmacien gérant demeure responsable in fine de la qualité de la matière première qu'il met en œuvre lors de la réalisation de la préparation magistrale ou hospitalière 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, a minima sur le contrôle d'identité, 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.

CHAPITRE 3

DOCUMENTATION

1. PRINCIPES

1.1. La documentation est un outil de transmission et de conservation de l'information essentiel au **système de management de la qualité**¹¹. Tous les documents nécessaires pertinents et suffisants au processus de préparation doivent être gérés de manière cohérente selon des procédures appropriées. Des écrits clairs, 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.

1.2. Plusieurs **types de documentation** sont concernés :

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 dans les domaines :

- pharmaco-thérapeutique : la préparation présente-t-elle un intérêt pharmaco-thérapeutique ?
- bon usage : la préparation optimise-t-elle l'objectif thérapeutique par un ajustement thérapeutique, une meilleure acceptabilité, une observance renforcée, une diminution des risques, une traçabilité de la prise, etc. ?
- risque sanitaire : la préparation présente-t-elle des risques pour la santé (au niveau de la préparation et/ou au niveau du patient à qui elle sera administrée) ?
- galénique : la préparation peut-elle être réalisée techniquement (formulation, personnel, matériel, locaux) ?
- du contrôle : la préparation peut-elle être contrôlée techniquement ?
- réglementaire : dans le cas des préparations hospitalières, la préparation est-elle réalisée en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible et adaptée ?

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.

1.2.2. La documentation nécessaire au système de management de la qualité.

Le pharmacien dispose de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de préparation et de contrôle et de documents spécifiques relatifs à la préparation et à l'analyse de chaque lot.

¹¹ 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.

Les différents enregistrements réalisés au cours du processus de préparation permettent notamment de s'assurer de la conformité aux exigences spécifiées (fiches de préparation) et le fonctionnement efficace du système de management 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.

1.2.3. La documentation permet, suite à un signalement de pharmacovigilance, le retrait de toutes les unités produites non utilisées.

1.3. La documentation recueillie et réalisée permet de faire les **déclarations des préparations hospitalières¹² à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS)**.

2. GENERALITES

- 2.1. La documentation est gérée par une procédure de maîtrise des documents (cf. annexe 1).
- 2.2. Les procédures générales décrivent les différents processus liés aux opérations de préparation, notamment et tant que de besoin 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.
- 2.3. Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés (matières premières et articles de conditionnement) au cours de la 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.
- 2.4. Des instructions de préparation, de conditionnement et de contrôle existent pour chaque préparation. Ces documents peuvent être réunis en un seul.
- 2.5. Des instructions d'utilisation existent pour les appareils nécessaires aux préparations et/ou aux contrôles.
- 2.6. Les enregistrements permettent un suivi et des actions correctives et d'amélioration du système de management de la qualité. Les enregistrements assurent la traçabilité de chaque lot de préparation, y compris sa dispensation et son expédition le cas échéant.
- 2.7. Les enregistrements sont effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant la préparation et le contrôle des médicaments puissent être reconstituées.
- 2.8. Le dossier de lot contient toutes les informations et documents relatifs à la préparation, à son étiquetage, à son contrôle, à sa conservation, à sa dispensation, aux anomalies et à sa destruction éventuelles.
- 2.9. L'introduction de systèmes informatisés dans les processus de préparation et/ou de contrôle n'enlève rien à l'obligation d'appliquer les principes figurant dans ce guide. Une compétence appropriée est disponible pour fournir toute assistance dans le domaine de la conception, de l'installation, de la validation et du fonctionnement des systèmes informatisés. Le logiciel est un composant primordial de tout système informatisé.

¹² Déclarations prévues à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique

L'utilisateur prend toutes les mesures qui peuvent raisonnablement être requises pour s'assurer que le logiciel a été produit conformément au système qualité. La configuration du système est documentée ainsi que chacune de ses modifications.

- 2.10. Les données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique. 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. Les dossiers de lot conservés par un système informatisé sont protégés contre toute perte ou altération de données, par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable et de façon lisible. Une procédure décrit les différents processus du traitement électronique des données.

3. MAITRISE DES DOCUMENTS

3.1. **La maîtrise des documents** consiste à faire en sorte :

- qu'ils soient créés, modifiés, diffusés selon un processus maîtrisé,
- qu'ils soient approuvés, indexés, datés et signés par les personnes compétentes et autorisées,
- qu'ils fassent l'objet d'une liste de référence indiquant la version en vigueur,
- qu'ils soient connus et compris de ceux qui ont à les utiliser,
- qu'ils soient tenus à jour et accessibles à ceux qui en ont besoin, tout en respectant le secret professionnel,
- qu'ils soient 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 (cf. modèle en annexe 1).

3.2. Création et modification

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

- soient conçus de manière homogène,
- portent un titre ou un objet définissant leur domaine d'application,
- aient une origine identifiable,
- soient datés,
- comportent les noms et signatures nécessaires (responsables de la rédaction, de la validation et de l'approbation),
- soient indexés et comportent des indices de révision identifiant les versions,
- comportent la mention des documents de référence, le cas échéant.

Les documents à modifier suivent la même procédure.

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

3.3. 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, et qu'ils soient à disposition sous la dernière version,
- 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.

3.4. Archivage

Les documents pharmaceutiques et médicaux seront archivés conformément à la réglementation en vigueur (cf. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière) et ceux qui sont spécifiques au système qualité pour une période clairement définie (cf. § 5).

4. DOCUMENTS NECESSAIRES

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. § 1.2.1.).

Lorsque les préparations sont destinées à des essais cliniques, les principes énoncés sont également applicables à partir des éléments de faisabilité fournis par le promoteur.

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

Une partie de la déclaration¹³ faite à l'AFSSaPS est documentée par les informations recueillies à ce stade.

4.1.1. Données pharmaceutiques relatives aux matières premières : principe(s) actif(s), excipient(s), adjuvant(s) de préparation

- Dénomination des matières premières
- Composition quantitative de la préparation : quantité de substance active par unité de prise ou concentration pour les formes multidoses
- Existence d'une monographie de la pharmacopée
- Justification de la conformité à une monographie de la pharmacopée
- Origine biologique ou non des matières premières
- Autres informations relatives à l'origine des matières premières :
 - ✓ si la matière première entre dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, et est de la même origine et de la même qualité que celle de la spécialité :
 - dénomination, dosage et forme pharmaceutique de la spécialité
 - déconditionnement ou non de la spécialité

¹³ Déclarations des préparations hospitalières prévues à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique

- ✓ si la matière première n'entre pas dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France :
 - nom(s) et adresse(s) du fournisseur et du producteur
- ✓ si la matière première entre dans la composition d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France mais n'est pas de la même origine et/ou de la même qualité que celle de la spécialité :
 - nom(s) et adresse(s) du fournisseur et du producteur
- Existence de documents relatifs aux matières premières avec description de leurs caractéristiques physico-chimiques et biopharmaceutiques, notamment celles qui permettent leur détermination et leur dosage, leur stabilité dans des conditions diverses de conservation, leur solubilité, etc.
- Existence des fiches de données de sécurité¹⁴
- Appartenance du ou des principe(s) actif(s) de la préparation à une liste de substances vénéneuses (liste I, liste II, exonération éventuelle, substance psychotrope, substance stupéfiante)

4.1.2... Données relatives à la faisabilité technique

La faisabilité technique est à apprécier au regard des moyens humains et matériels dont dispose la pharmacie.

4.1.3... Données toxicologiques et cliniques

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

La pertinence de la préparation est évaluée en terme de bénéfice / risque thérapeutique à partir des données bibliographiques.

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

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

Les situations difficiles ou inacceptables d'utilisation de spécialités pharmaceutiques déconditionnées sont prises en compte (cf. annexe 3).

L'ensemble de ces données fait partie du document "Spécifications des préparations terminées" (cf. § 4.4.)

4.2. Procédures et instructions générales

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 2).

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.

¹⁴ Directive n° 2001/58/CE du 27 juillet 2001

4.2.2. Etiquetage des préparations

La préparation, jusqu'à la libération, est identifiée et porte la mention "en quarantaine". Des procédures sont établies pour l'étiquetage des préparations, en conformité avec la réglementation en vigueur (cf. § 2 de l'annexe 2).

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 aux équipes soignantes ou aux patients non hospitalisés.

Pour les préparations réalisées dans le cadre de la recherche biomédicale¹⁵, l'étiquetage est conforme à l'article R. 5123 du C.S.P.

4.2.3. 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.

4.2.4. Contrôle

Des procédures sont établies pour le contrôle des produits, détaillant les méthodes et l'appareillage à utiliser. Les contrôles effectués sont enregistrés (cf. chapitre 2 "Contrôles" § 3.).

4.2.5. Acceptation ou refus des produits

Des procédures pour l'acceptation et le refus des produits sont établies et, tout particulièrement pour la libération par le pharmacien des préparations terminées.

4.2.6. Inscription à l'ordonnancier

L'ensemble des dispensations de préparations est inscrit sur un ordonnancier. Ces inscriptions comportent un numéro d'ordre, 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.

4.2.7. Environnement

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

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

4.2.8. Personnels

Des procédures sont établies pour la formation, l'habillement et l'hygiène des personnels (cf. chapitre "Personnel" des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière¹⁶).

¹⁵ cf. article L. 5126-11 du code de la santé publique

¹⁶ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BO 2 bis.

4.2.9. Matériels

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

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 (cf. annexe 4).

4.2.10. Equipements et zones critiques

Les équipements et zones critiques (ex. : hottes à flux laminaire, isolateurs, balances, 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 réparation avec les dates et le nom des personnes ayant effectué ces opérations.

4.2.11. Gestion des anomalies et des réclamations

Une fiche d'amélioration de la qualité ou un document similaire permet de notifier les incidents ou accidents liés aux préparations et à leur réalisation. Sur ce document figurent des solutions préconisées pour le traitement de la non conformité constatée et le délai décidé pour leur mise en oeuvre (plan d'action).

Les responsabilités pour l'examen et le 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.

4.3. Spécifications

Les spécifications décrivent en détail les exigences auxquelles doivent répondre l'ensemble des produits utilisés au cours 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 décrites aux § 3 et 4 de l'annexe 2.

4.4. Instructions de préparation et de conditionnement

Les opérations de préparation doivent toutes respecter des documents 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 instructions de préparation et les instructions de conditionnement peuvent être regroupées en un seul document.

Leur contenu est précisé à l'annexe 2 (§ 5 et 6).

4.5. Document d'enregistrement des préparations

Un document permet l'enregistrement chronologique des préparations. Il peut s'agir d'un ordonnancier ou d'un registre similaire qui comporte certaines informations à renseigner (cf. § 7 de l'annexe 2). Il peut être sous forme écrite ou informatisée.

4.6. 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 instructions 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 2).

5. ARCHIVAGE DES DOCUMENTS

L'archivage des documents est décrit dans une procédure.

En fonction de la réglementation^{17 18 19}, les durées minimales d'archivage des documents sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Désignation	Durée minimale de conservation	Observations
Dossier de lot, Fiche de préparation et de contrôle ²⁰	1 an au moins après la date de péremption du lot concerné	Sauf réglementation particulière
Dossiers de lots relatifs aux préparations destinées aux essais cliniques	1 an au moins après la date de péremption et 5 ans au moins après la fin de l'essai ou son interruption	Directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 Art. R. 5115-9 du CSP
Enregistrements relatifs à la qualité ²¹		Selon règlement interne à l'établissement
Cahiers de laboratoire de contrôles	5 ans ²²	

¹⁷ Arrêté du 11 mars 1968 portant règlement des archives hospitalières (J.O. du 25 octobre 1968)

¹⁸ 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...

¹⁹ Article R. 5092 du code de la santé publique

²⁰ 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).

²¹ 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.

²² cf. chapitre « Contrôles »

LIGNES DIRECTRICES
PARTICULIERES

CHAPITRE 4

PREPARATIONS MAGISTRALES

1. PRINCIPES

- 1.1. Les chapitres locaux, matériels, nettoyage, etc. décrits dans le chapitre 1 "Préparation" s'appliquent également à cette ligne directrice particulière.
- 1.2. L'activité de préparation magistrale est une activité à caractère obligatoire pour toute pharmacie à usage intérieur²³.
- 1.3. Les principes généraux appliqués aux préparations hospitalières s'appliquent également aux préparations magistrales notamment :
 - Une préparation n'est entreprise que si la pharmacie possède les moyens appropriés pour la réaliser et la contrôler (cf. chapitre 1 "Préparation" § 1.6.).
 - Des procédures documentées répondant aux présents principes de bonnes pratiques de préparation sont appliquées,
 - Les opérations de préparation et de conditionnement sont réalisées en utilisant le système documentaire, notamment par l'établissement d'un dossier de lot pour chaque préparation (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.6.).
- 1.4. Le pharmacien a la responsabilité de décision et de réalisation des préparations. Il en apprécie la faisabilité (cf. chapitre 3 "Documentation" § 1.2.1 et § 4.1.). 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 dangereuse²⁴. S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative.

Une attention toute particulière est portée si la prescription concerne un principe actif non encore utilisé en thérapeutique.
- 1.5. La stabilité de la préparation magistrale est évaluée. Si la stabilité de la préparation est d'une durée inférieure à celle de la durée de prescription, la préparation sera réalisée à plusieurs reprises autant que de besoin.

2. MATIERES PREMIERES ET ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

2.1. Approvisionnement

Pour l'exécution des préparations, le pharmacien utilise des matières premières à usage pharmaceutique.

Les matières premières sont définies dans le chapitre 1 "Préparation" (§ 2.1.).

²³ Article R. 5104-15 du code de la santé publique

²⁴ Article R. 5015-60 du code de la santé publique

2.2. Réception

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales. (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.2.).

2.3. Quarantaine

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales. (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.3.).

2.4. Contrôles

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales. (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.4.).

2.5. Stockage

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales. (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.5.).

2.6. Articles de conditionnement

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales. (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.6.).

3. OPERATIONS DE PREPARATION

3.1. Formule et instructions de préparation

La réalisation de ces préparations est soumise, comme toute préparation, à des impératifs concernant notamment les incompatibilités et la stabilité. Leur connaissance provient des études bibliographiques, des données fournies par le fabricant et des données acquises par des préparations déjà effectuées.

La prescription d'une préparation utilisant une matière première par une voie d'administration non évaluée pour celle-ci fait l'objet d'une étude préalable et spécifique. Certaines préparations à partir de spécialités pharmaceutiques sont difficiles ou inacceptables (cf. annexe 3).

La composition qualitative et quantitative de la préparation est détaillée dans les spécifications de la préparation terminée (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.3. et annexe 2 § 3. et 4.). Dans le cas de préparations réalisées à partir d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, il est utilisé un excipient compatible. Dans le cas de formes orales pulvérulentes, l'excipient principal de la formulation de la spécialité peut s'avérer approprié.

Les instructions de préparation détaillent notamment chaque étape de la préparation. Des précautions particulières sont prises en cas de faibles teneurs en principe actifs. Dans certains cas de mélanges pulvérulents, il est possible d'utiliser un traceur.

3.2. Prévention des contaminations croisées pendant la préparation

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 3.2.). Il est recommandé de réaliser une seule préparation à la fois pour éviter les erreurs et les contaminations croisées.

3.3. Opérations préliminaires

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 3.3.).

3.4. Mise en œuvre des matières premières

Le contrôle de la maîtrise des quantités mises en œuvre est un point essentiel pour les préparations magistrales. Toutes les mesures de quantités sont enregistrées et tracées.

3.5. Réalisation de la préparation

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 3.5.).

3.6. Etiquetage (cf. chapitre 3 "Documentation" § 4.2.2. et annexe 2 § 2.)

L'étiquetage des préparations est conforme à la réglementation en vigueur²⁵.

4. OPERATIONS DE CONDITIONNEMENT

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 4.).

5. PREPARATIONS TERMINEES

5.1. Contrôles

La maîtrise de la qualité des procédés de préparation et leur traçabilité sont les éléments majeurs de la qualité finale de la préparation.

Des contrôles adaptés à la spécificité des préparations sont effectués et notamment :

- pour les formes solides : uniformité de masse et, chaque fois que possible, et si approprié uniformité de teneur.
- pour les formes liquides : masse et volume délivrés, uniformité de volume pour les unidoses, et, chaque fois que possible, contrôle de teneur. Il y a adéquation entre le dispositif d'administration et la dose à administrer. Le dispositif doit être approprié quant à sa compatibilité et son volume.
- pour les formes stériles : se reporter au chapitre 6 "Préparations des médicaments stériles". Pour les préparations à risque se reporter au chapitre 7 "Produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement".

Dans tous les cas, le contrôle des procédés mis en œuvre et la réconciliation sont les garants d'une conformité des préparations magistrales.

²⁵ Exemple : Article R. 5200 du code de la santé publique pour les préparations contenant des substances vénéneuses.

5.2. Date limite d'utilisation

La date limite d'utilisation des préparations terminées est justifiée sur la base d'essai de stabilité, d'études bibliographiques ou par toute autre approche appropriée, et ne peut dépasser la durée de prescription.

5.3. Libération

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 5.4.).

La libération est faite par le pharmacien au vu des documents de préparation et de contrôle constituant le dossier de lot et de la préparation elle-même.

5.4. Stockage

Les préparations magistrales ne sont pas stockées au niveau de la Pharmacie à Usage Intérieur. Le pharmacien veille à communiquer au service ou au destinataire les conditions de conservation par des mentions sur l'étiquetage ou des recommandations appropriées.

5.5. Transport

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 5.6.).

5.6. Echantillothèque

Il est recommandé, chaque fois que possible, qu'un échantillon de la préparation terminée soit conservé. La quantité minimale conservée doit permettre de réaliser au moins une analyse complète. Les échantillons sont étiquetés comme tels, conservés dans les conditions prévues pour la préparation (cf. chapitre 2 "Contrôles" § 3.2.).

6. RETOURS ET RECLAMATIONS, GESTION DES ANOMALIES

6.1. Préparations retournées

Les préparations non utilisées sont retournées à la pharmacie à usage intérieur pour destruction et leur destruction enregistrée.

6.2. Réclamations - Rappel des préparations

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 6.2.).

6.3. Effets indésirables

Les mêmes dispositions que celles des préparations hospitalières sont applicables aux préparations magistrales (cf. chapitre 1 "Préparation" § 6.4.). En cas d'effets indésirables constatés, il est prévu un retour à la Pharmacie à Usage Intérieur des unités de la préparation non encore utilisées.

CHAPITRE 5

PREPARATIONS DESTINEES A DES ESSAIS CLINIQUES

1. PRINCIPES

- 1.1. Selon le code de la santé publique, les pharmaciens des établissements de santé sont autorisés, le cas échéant, à réaliser selon la pharmacopée, les préparations rendues nécessaires par les expérimentations et essais de médicaments²⁶.
Selon l'article R. 5104-15 du code de la santé publique, la pharmacie à usage intérieur de l'établissement doit avoir une autorisation pour assurer la réalisation des préparations rendues nécessaires par ces expérimentations et essais.
- 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.
- 1.3. L'analyse de faisabilité (cf. chapitre 3 "Documentation" § 1.2.1. et 4.1.) est préalable à toute réalisation de préparations et fait partie des informations transmises par le promoteur au pharmacien de l'établissement, conformément aux exigences réglementaires. Le pharmacien peut refuser une préparation selon les principes édictés dans le chapitre 1 "Préparation" (§ 1.7.).
- 1.4. Les préparations destinées à des essais cliniques sont notamment les préparations étudiées, les préparations utilisées comme placebo et les préparations utilisées comme référence dans l'essai. Ces préparations répondent aux exigences fixées par le protocole de l'essai clinique.
- 1.5. Les opérations de préparation et/ou de conditionnement sont effectuées conformément aux principes généraux précédemment énoncés (chapitres 1 à 3), sous réserve des dispositions spécifiques prévues par le présent chapitre.

2. GESTION DE LA QUALITE

Le système qualité est conçu, mis en place et évalué par le pharmacien et fait l'objet d'une description par écrit. Il tient compte des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière²⁷ (chapitre "Gestion de la qualité"), des principes des présentes Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital, de Bonnes Pratiques Cliniques²⁸ et de la réglementation en vigueur concernant la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

²⁶ Article L. 5126-11 du code de la santé publique

²⁷ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BOS 2 bis.

²⁸ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.

3. PERSONNEL

Outre la formation générale prévue dans le cadre des principes de Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital, le personnel chargé des préparations destinées à des essais cliniques reçoit préalablement une formation sur les essais cliniques et sur les précautions spécifiques qui en découlent.

4. LOCAUX & MATERIELS

Les locaux sont adaptés à la nature des préparations qui y sont réalisées, notamment stériles ou non, ainsi qu'à leur toxicité potentielle.

Les préparations destinées à des essais cliniques sont de préférence réalisées dans des locaux et avec des matériels dédiés et à l'aide de procédures appropriées pour minimiser tout risque de contamination croisée ou de confusion de produits ou de préparations.

Néanmoins, la réalisation de différentes préparations « par campagne » dans les mêmes locaux et avec les mêmes matériels est acceptable. Le nettoyage des locaux et du matériel entre les différentes préparations réalisées "par campagne" revêt une importance particulière. Le nettoyage est particulièrement soigné et réalisé selon des procédures tenant compte des connaissances liées à la toxicité du produit. La solubilité du(es) principe(s) actif(s) et des excipients dans différents solvants de nettoyage doit être prise en compte.

Les préparations en cours et les préparations terminées sont stockées dans des zones distinctes réservées à cet effet.

5. DOCUMENTATION

Des procédures et des instructions (documents opérationnels, modes opératoires) sont établies pour chaque préparation destinée à un essai clinique, et cela dans le respect du protocole de l'essai clinique.

Une procédure décrit le mode d'obtention, d'élaboration, de diffusion, d'utilisation et de conservation de tout code de randomisation utilisé pour le conditionnement des préparations destinées à des essais cliniques, ainsi que le mode de levée d'insu. Des enregistrements appropriés sont conservés.

5.1. Demande de préparation (ou commande)

La demande est établie par le promoteur à l'attention du pharmacien. Cette commande est formulée par écrit (bien qu'elle puisse être transmise par des moyens électroniques), et est suffisamment précise pour éviter toute ambiguïté. Elle fait référence au dossier de spécification de la préparation et est dûment approuvée par le pharmacien.

5.2. Dossier de spécification de la préparation

Toutes les informations nécessaires à la rédaction des instructions détaillées concernant la préparation, le conditionnement, le contrôle de la qualité, la libération des lots, les conditions de stockage ou de transport sont consignées dans un dossier de spécification de la préparation. Ce dossier est constamment mis à jour et fait référence aux versions antérieures afin de pouvoir retracer l'évolution du document.

5.3. Dossier de lot

Les dossiers de préparation et de conditionnement des lots sont suffisamment détaillés pour permettre de retrouver précisément l'ordre de déroulement des opérations. Ces dossiers de lot contiennent toute remarque pertinente de nature à améliorer la connaissance du produit ainsi que les procédés de préparation et à justifier les procédures utilisées.

Un exemplaire de chaque type d'étiquette est conservé dans le dossier de conditionnement du lot.

Les dossiers de lot sont conservés par le pharmacien pendant une durée définie par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

6. PREPARATION

6.1. Matières premières et articles de conditionnement

Les matières premières peuvent être fournies par le promoteur de l'essai clinique ; il fournit les spécifications nécessaires au contrôle des matières premières non inscrites à la pharmacopée.

Les spécifications relatives aux principes actifs sont aussi exhaustives que possible compte tenu de l'état des connaissances. Les spécifications concernant tant les principes actifs que les excipients et les articles de conditionnement sont réévaluées périodiquement.

Toutes les matières premières et les articles de conditionnement spécifiques et réservés aux préparations destinées à des essais cliniques sont stockés séparément des autres produits de la pharmacie à usage intérieur, dans des conditions conformes à leurs spécifications.

Le pharmacien s'assure de la compatibilité entre contenant et contenu avant toute préparation, au regard de la nature de l'utilisation prévue et de la date de péremption.

6.2. Opérations de préparation

Les dispositions du paragraphe 3.2. du chapitre 1 "Préparation" s'appliquent en totalité aux préparations destinées à des essais cliniques.

Une attention particulière est portée sur la propreté de la zone de travail et du matériel ainsi que sur le « vide de chaîne » avant et après toute opération de préparation.

6.3. Opérations de conditionnement - étiquetage

Les préparations sont conditionnées et étiquetées individuellement pour chaque sujet à inclure dans l'essai clinique.

Le nombre d'unités à conditionner est précisé avant le début des opérations de conditionnement, en tenant également compte du nombre d'unités nécessaires à la réalisation des contrôles de la qualité et du nombre d'échantillons à conserver. Un bilan comparatif est établi à la fin de l'opération de conditionnement et d'étiquetage.

Les informations suivantes doivent figurer sur les étiquettes des préparations, conformément à la réglementation²⁹ :

- le nom du promoteur et son adresse,
- la référence de l'essai en cours,
- la référence permettant de connaître la formule intégrale de la préparation, son numéro de lot³⁰, sa date de péremption³¹,
- les indications nécessaires à la bonne conservation de la préparation,
- l'inscription suivante : « Utilisation sous stricte surveillance médicale (article R. 5123 du code de la santé publique) ».

D'autres informations utiles figurent, le cas échéant, sur les étiquettes, notamment :

- le numéro d'identification du sujet,
- la date de péremption,
- le mode d'administration,
- la mention "Prière de retourner les conditionnements vides et les préparations non utilisées",
- des éléments de mise en garde,
- des instructions d'utilisation et/ou de manipulation.

Un exemplaire de chaque type d'étiquette est conservé dans le dossier de lot.

6.4. Mise en insu

Un système est mis en place pour permettre l'identification correcte des préparations dont l'utilisation est prévue en insu. Ce système ainsi que le code de randomisation et la liste de randomisation doivent permettre d'identifier convenablement les préparations et de retrouver les codes et le numéro de lot qui lui ont été attribués avant l'opération de mise en insu.

Dans le cas de préparations dont l'utilisation est prévue en insu, les similitudes d'aspect des préparations et de toute autre caractéristique sont vérifiées. Cette vérification est documentée et enregistrée.

6.5. Préparations terminées

6.5.1. Libération

Une préparation destinée à un essai clinique ne peut être mise à disposition d'un investigateur qu'au terme d'un processus en deux étapes : la libération du produit conformément aux principes généraux de Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital (cf. chapitre 1 "Préparation" § 5.4.) et l'accord écrit du promoteur pour utiliser les produits (démarrage confirmé de l'essai).

La documentation relative à ces deux étapes est conservée par le pharmacien.

²⁹ Article R. 5123 du code de la santé publique

³⁰ Lorsqu'une opération de mise en insu le nécessite, le numéro de lot peut ne pas figurer sur l'étiquette.

³¹ Lorsqu'une opération de mise en insu le nécessite, une date de péremption commune à toutes les préparations sera indiquée, correspondant à la péremption la plus courte.

6.5.2. Stockage

Après libération, les préparations terminées destinées à des essais cliniques sont stockées séparément des autres préparations. Elles sont conservées dans des conditions conformes avec leurs spécifications.

6.5.3. Echantillothèque

Des échantillons de chaque lot de préparation sont conservés dans le conditionnement primaire utilisé pour l'essai ou dans un conditionnement vrac adapté, pendant au moins un an au-delà de la péremption finale et au moins 5 ans après la libération du lot.

Si l'échantillon n'est pas stocké dans le conditionnement utilisé dans l'essai, les informations concernant la stabilité du médicament justifient la durée de conservation dans le conditionnement utilisé.

6.5.4. Transport

Le transport des préparations terminées destinées à des essais cliniques à l'intérieur de l'établissement de santé dans lequel l'essai se déroule, est conforme aux dispositions du § 5.6. du chapitre 1 "Préparation".

6.5.5. Distribution à d'autres pharmacies à usage intérieur

Dans le cadre de l'autorisation citée à l'article L. 5126-1 du code de la santé publique délivrée par le directeur général de l'AFSSaPS, la distribution des préparations destinées à un essai clinique à d'autres pharmacies à usage intérieur est réalisée selon les conditions suivantes :

- leur expédition est effectuée selon des procédures écrites ;
- 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).

7. CONTROLES DE LA QUALITE

Les procédés n'étant pas nécessairement normalisés ni totalement validés, les contrôles portant sur les préparations terminées sont d'autant plus importants pour garantir la conformité de chaque lot aux spécifications du produit.

Certaines opérations de contrôle peuvent être sous-traitées (cf. chapitre 2 "Contrôles" § 4.).

8. RETOURS, RAPPELS

Les préparations non utilisées dans l'essai et, le cas échéant, les conditionnements vides sont retournés dans des conditions convenues, définies par le promoteur, spécifiées dans des procédures écrites.

Les préparations ayant fait l'objet d'un retour à la pharmacie sont clairement identifiées et conservées dans une zone réservée à cet effet. Les inventaires détaillés des médicaments retournés sont tenus à jour et conservés selon les règles en vigueur applicables aux documents essentiels de l'essai.

Dans le cas d'un rappel de lot(s) de préparations, celui-ci est entrepris par le pharmacien selon une procédure écrite connue du promoteur et des investigateurs.

9. DESTRUCTION

La destruction des préparations non utilisées dans l'essai et des conditionnements vides est placée sous la responsabilité du promoteur. Le pharmacien ne peut donc pas détruire ces produits sans y avoir été préalablement autorisé par le promoteur.

La destruction s'effectue selon des procédures écrites, précisant notamment le personnel, le(s) lieu(x) et les conditions de destruction. Les opérations de destruction doivent être consignées de manière à rendre compte de toutes les opérations.

Si le pharmacien est chargé de cette destruction, il doit fournir au promoteur un certificat de destruction ou un récépissé de destruction. Ces documents datés désignent clairement les lots concernés ainsi que les quantités effectivement détruites. Les dossiers sont conservés par le promoteur.

CHAPITRE 6

PREPARATION DE MEDICAMENTS STERILES

1. PRINCIPES

- 1.1. L'ensemble des dispositions générales relatives à la préparation, au contrôle et à la documentation sont applicables aux préparations stériles à l'exception des points développés dans la présente ligne directrice particulière.
- 1.2. La préparation des médicaments stériles dans une pharmacie à usage intérieur impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend de la mise en place d'un système de management 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.

2. PROCEDES DE PREPARATION

2.1. Matières Premières

Les matières premières utilisées pour la préparation des médicaments stériles sont soit des matières premières à usage pharmaceutique soit des spécialités pharmaceutiques stériles (cf. chapitre 1 "Préparation" § 2.).

Les matières premières utilisées répondent aux spécifications de la pharmacopée européenne, française ou celle d'un état membre en terme de contamination microbiologique initiale.

2.2. Procédés

Il existe trois principaux procédés de préparation :

- ✓ Stérilisation terminale
- ✓ Filtration stérilisante
- ✓ Préparation aseptique

2.2.1. Stérilisation terminale

Le principe actif présente des caractéristiques physico-chimiques lui permettant d'être stérilisé par la chaleur humide (procédé de stérilisation de référence à l'hôpital). Les conditions de stérilisation font l'objet d'une validation appropriée.

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.

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 sont régulièrement l'objet de contrôles appropriés.

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

Il est recommandé d'effectuer la filtration 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 une membrane antibactérienne de porosité nominale inférieure ou égale 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 fournisseur.

Il convient de tenir compte de la contamination microbienne 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.

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

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.

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 7 "Préparation de médicaments contenant des produits à risques"), il est admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A (cf. § 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 :

- transfert,
- dissolution,
- dilution,

dans un contenant stérile adapté à l'administration.

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

2.2.3.2. Préparation aseptique en système ouvert

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

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

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

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.

3.1. Risque microbiologique

Pour les procédés par filtration stérilisante et préparation aseptique, deux niveaux de risque sont définis :

3.1.1. Risque faible de contamination (risque de niveau 1)

Pour que le risque soit considéré comme étant de niveau 1, 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.

3.1.2. Risque élevé de contamination (risque de niveau 2)

Pour que le risque soit considéré comme étant de niveau 2, la préparation est réalisée en système ouvert au moins lors d'une de ses étapes.

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 7 "Préparation de médicaments contenant des produits à risques..."*).

4. LOCAUX ET EQUIPEMENTS

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.

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 est 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.

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

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

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

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

(a) il s'agit de valeurs moyennes

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

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

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

Des seuils d'alerte et d'action appropriés sont définis pour les résultats de la surveillance 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.

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 § 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 (10 à 15 pascals, valeurs guide) 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 graduation de la qualité particulaire et microbiologique est respectée entre les différents locaux afin que la zone de préparation située sous un flux d'air laminaire présente les qualités particulaire et microbiologique les plus élevées (classe A). Une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et un balayage efficace de la zone sont maintenus.

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

Les vestiaires sont conçus et utilisés comme des sas en vue de fractionner physiquement les différentes phases de l'habillement 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.

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 et/ou pour le personnel.

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.

4.3. Isolateur

Définition

L'isolateur utilisé en pharmacie hospitalière est un système clos stérile 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.

Pour la préparation de médicaments stériles avec répartition en système clos, l'isolateur en surpression présente un niveau de protection suffisant.

Pour la préparation de médicaments stériles en système ouvert, l'isolateur en dépression nécessite un environnement contrôlé de classe C (cf. § 5. critère de choix).

Les matières premières, 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 opérations de transfert vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'isolateur sont les plus importantes sources potentielles de contamination microbiologique.

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

La stérilisation de surface est obtenue par un gaz stérilisant, notamment l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène. Cette opération est réalisée dans des enceintes à étanchéité séquentielle soit solidaires de l'isolateur principal soit séparées de l'isolateur de travail. Dans ce cas, la connexion entre les deux enceintes est sécurisée et étanche afin de maintenir à tous moments le continuum stérile de l'isolateur de travail.

Les dispositifs de transfert sont constitués d'une double porte ou de systèmes entièrement hermétiques.

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

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.

4.5. Nettoyage-Désinfection-Stérilisation

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

Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à un programme écrit et approuvé.

L'aérosolisation de solutions désinfectantes peut s'avérer utile pour diminuer la contamination microbienne dans les zones d'atmosphère contrôlée.

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

Une surveillance microbiologique régulière est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien.

4.6. Qualification des installations et équipements

Tous les équipements et installations de la zone d'atmosphère contrôlée sont qualifiés (cf. annexe 4).

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.

5. CRITERES DE CHOIX DE LA ZONE D'ATMOSPHERE CONTROLEE ET DE L'EQUIPEMENT

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 seront réalisées dans les différentes classes.

5.1. Stérilisation terminale

Avec risque inhabituel

	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 § 5.2)*

Sans risque inhabituel

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

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 à une longue période d'attente avant la stérilisation.

5.2. Préparation aseptique et filtration stérilisante

Avec risque 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*

Avec risque 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*

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.

Dans les zones A, B et C, les cheveux, les barbes, les moustaches sont couverts de façon adéquate. Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux sont à exclure de ces zones.

Un vêtement protecteur propre et stérile est fourni à chaque opérateur en zone de classe A/B.

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.

7. PREPARATION

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 fibres 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 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, et dans la mesure du possible, leur niveau de contamination initiale est contrôlé.

Si la taille du lot le permet, dans le cas de préparations réalisées à partir de matières premières non stériles, la contamination initiale de ces préparations est contrôlée avant stérilisation.

La validation des procédés de préparation aseptique passe par une simulation avec des milieux 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.

8. CONTROLE DE QUALITE

Quelque 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.

Dans le cas de préparations dont la taille du lot ou dont le volume sont suffisants pour un prélèvement d'échantillon(s), 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.

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.

Lorsqu'un échantillon est trouvé non conforme, il convient d'en rechercher la cause et de prendre, si nécessaire, des mesures correctrices.

CHAPITRE 7

PREPARATION DE MEDICAMENTS CONTENANT DES PRODUITS A RISQUE OU PARTICULIEREMENT DANGEREUX POUR LE PERSONNEL OU L'ENVIRONNEMENT

1. PRINCIPES

- 1.1. Les substances et préparations dangereuses, de nature biologique ou chimique, sont classées en plusieurs catégories³². Certaines peuvent présenter des risques de toxicité, même à faible dose, immédiate (sensibilisation, etc.) ou retardée (substance cancérigène, mutagène, actives sur la fonction de reproduction, etc.).

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 facilité du produit toxique à être dispersé dans l'air,
- le temps d'exposition.

- 1.2. Une organisation est mise en place assurant la protection des personnes qui manipulent ces produits.

L'exposition aux produits à risques 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 ne sont pas les mêmes lorsque la manipulation des produits concerne des préparations liquides ou des poudres qui présentent un risque supérieur.

- 1.3. Les préparations de produits à risque suivent les règles générales du présent guide ainsi que celles des BPPH³³. En outre, les médicaments radiopharmaceutiques et les préparations stériles sont manipulés selon leurs lignes directrices particulières (cf. chapitres 6 et 8).

2. PERSONNEL

Le personnel manipulant des produits à risque est qualifié et régulièrement formé. Une formation initiale et continue particulière 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.

³² Article R. 5152 du code de la santé publique

³³ Arrêté du 22 juin 2001 et B.O. MES n° 2001-BOS 2 bis

Les femmes enceintes doivent être exclues des activités de préparation³⁴.

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.

3. LOCAUX

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation de produits à risques, sauf exception justifiée.

En ce qui concerne les préparations stériles, les locaux répondent également aux dispositions du chapitre 6 "Préparation de médicaments stériles". Toutefois, l'environnement des isolateurs et le système d'assurance de la qualité mis en place permettent d'assurer la protection du personnel, du produit et de l'environnement. Lors d'opérations de préparation de médicaments stériles en isolateur, la qualité de l'air requise dans le local dépend de la conception et de l'utilisation de l'isolateur. Pour un isolateur en surpression, l'environnement peut correspondre à la classe D, sauf exceptions justifiées.

En ce qui concerne les médicaments radiopharmaceutiques, les locaux répondent également dispositions du chapitre 8 "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 qu'il y ait un contact visuel entre les pièces 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 éviter les risques de bris ou de confusion. Les transferts se font par l'intermédiaire de containers étiquetés permettant un transfert sécurisé.

Toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc.) sont conçus 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 système approprié 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.

³⁴ Décret n° 2001-97 du 1^{er} février 2001

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter sa contamination (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") et éviter l'accumulation de produits toxiques. La zone peut être en surpression ou en dépression.

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

4. MATERIEL

Selon les produits et la nature des opérations effectuées, les matériels et les dispositions mises 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 utilisés pour les produits à risques sont dédiés à cette activité. Ils sont faciles à nettoyer pour limiter la contamination chimique.

Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical, adaptées à la fabrication des produits à risque (type II B) 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. Un dispositif de fermeture approprié lorsque le poste de sécurité microbiologique est au repos est nécessaire pour éviter tout risque éventuel de dissémination hors du poste de travail.

Pour les préparations pulvérulentes, les isolateurs sont en dépression.

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

5. PREPARATION

La 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 lors de la manipulation de produits toxiques peut être classé en 3 niveaux :

<i>Risque faible (forme liquide)</i>	<i>Risque modéré (forme liquide)</i>	<i>Risque élevé (forme pulvérulente)</i>
<ul style="list-style-type: none">▪ Injection dans un contenant clos▪ Dissolution dans un contenant clos▪ Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants▪ Filtration en ligne dans un récipient clos	<ul style="list-style-type: none">▪ Ouverture des ampoules▪ Injection dans un contenant ouvert▪ Dissolution dans un contenant ouvert▪ Filtration dans un contenant ouvert	<ul style="list-style-type: none">▪ Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition

Les méthodes de préparation et de protection des contaminations chimiques et microbiologiques (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") sont adaptées en fonction de ces 3 niveaux. Les méthodes de préparation comportant le risque faible sont à privilégier. Un système de protection adapté est utilisé : 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. Il est recommandé d'utiliser le conditionnement en flacons à bouchons percutables et/ou équipés de dispositifs de transfert par rapport aux ampoules quand ils sont disponibles.

6. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement des préparations est réalisé le plus précocement possible au cours du processus de préparation.

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 au cas de bris ou de fuite.

La fermeture de chaque emballage est contrôlée

7. ETIQUETAGE

L'étiquetage suit les règles générales des présentes bonnes pratiques. Il comporte, de plus, les mentions permettant d'indiquer les conditions particulières de conservation, de transport et d'élimination relatifs au(x) risque(s) encouru(s).

8. CONTROLE

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 des matières premières et des préparations terminées.

9. TRANSPORT DES PREPARATIONS DE PRODUITS A RISQUE

Les préparations sont transportées, notamment dans les unités de soins, dans des conditions ne présentant aucun risque de contamination pour les personnes et l'environnement. Après le transport, l'absence de contamination chimique du conditionnement par les produits à risques est vérifié.

10. REJETS ET DECHETS

L'élimination des déchets toxiques est en accord avec 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.

Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être décontaminés et/ou détruits par un procédé approprié.

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

11. GESTION DES ANOMALIES

Toute préparation non conforme est identifiée, gardée et isolée 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 planifiée.

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

12. DOCUMENTS

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

- Mesures de protection et de sécurité
- Conduite à tenir en cas d'incident en cours de fabrication, de défaillance d'un dispositif, etc.
- Nettoyage et inactivation si possible des produits à risque sur les surfaces inertes
- Elimination des déchets
- Réception d'emballages endommagés
- 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 précisée.

CHAPITRE 8

PREPARATION DE MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES

1. PRINCIPES

1.1. Les principes généraux énoncés dans les chapitres "Préparation", "Contrôle" et "Documentation" s'appliquent à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques. Certaines dispositions concernant la préparation des médicaments stériles et les produits à risques ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement s'appliquent également, dans certains cas aux préparations radiopharmaceutiques.

En complément, les propriétés particulières de ces médicaments liées à leur caractère radioactif et les textes législatifs et réglementaires qui les régissent (cf. annexe 6), impliquent des précautions particulières et l'observation de dispositions spécifiques pour leur mise en œuvre.

Ces dispositions sont précisées dans la présente ligne directrice.

1.2. Seuls les pharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur³⁵ et autorisés par le ministre de la santé selon des conditions définies par la réglementation, peuvent avoir la responsabilité de la préparation et du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques.

1.3. 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.

2. PERSONNEL

Lorsqu'ils effectuent les tâches relatives à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, les préparateurs en pharmacie et les autres catégories de personnels spécialisés³⁶ notamment les manipulateurs d'électroradiologie, les infirmiers, les techniciens de laboratoire 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 de la radiopharmacie. Son activité fait l'objet d'une fiche de poste.

³⁵ Article R. 5104-15 du code de la santé publique

³⁶ Article L. 5126-5 du code de la santé publique

Pour toutes les activités de préparation de médicaments radiopharmaceutiques, les mesures de radioprotection du personnel mises en place répondent à la réglementation en vigueur³⁷ en particulier concernant la surveillance médicale spécialisée.

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

Le personnel affecté à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques doit avoir une formation initiale en radiopharmacie et en radioprotection. En outre, il bénéficie d'une formation continue spécifique.

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.

3. LOCAUX

3.1. Principes

Les locaux de la radiopharmacie sont des locaux pharmaceutiques et répondent à ce titre aux exigences réglementaires³⁸, notamment en ce qui concerne la sécurité des personnels concernés. Ils peuvent être implantés sur un emplacement spécifique³⁹. Ils doivent s'intégrer dans un service de médecine nucléaire.

Ces locaux répondent également aux exigences réglementaires relatives aux installations utilisant des radioéléments artificiels en sources non scellées⁴⁰. 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 un responsable en charge de l'unité de médecine nucléaire.

Les locaux et les équipements de la radiopharmacie sont conçus et adaptés à la nature et au nombre des opérations à effectuer ainsi qu'aux exigences de qualité.

3.2. Organisation générale

La radiopharmacie dispose de locaux techniques permettant la livraison, la préparation, le contrôle et le stockage des déchets radioactifs qui respectent, pour des raisons de radioprotection, des règles d'aménagement, d'équipement et d'organisation spécifiques. Ces locaux sont identifiés par une signalisation appropriée et conforme à la réglementation en vigueur (trèfle normalisé). Leur accès est limité aux personnes autorisées par le pharmacien en accord avec le titulaire de l'autorisation de l'installation.

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.

³⁷ Directive n° 96/29 EURATOM du 13 mai 1996 - Décret n° 2002-460 du 4 avril 2002 relatif à la protection générale des personnes contre les rayonnements ionisants

³⁸ Article R. 5104-17 du code de la santé publique

³⁹ Article R. 5104-9 du code de la santé publique

⁴⁰ Arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales

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

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'ouverture⁴¹. L'accès n'est possible qu'aux seules personnes autorisées par le titulaire de l'autorisation de l'installation en accord avec le pharmacien.

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 à la réglementation 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.

Les étapes de préparation aseptique en système clos sont conduites dans des enceintes blindées, ventilées en dépression et placées dans un environnement contrôlé. 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.

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.

3.6. Local de stockage des déchets radioactifs

Un local de stockage des déchets radioactifs en décroissance est conçu et agencé afin de respecter la réglementation en vigueur (cf. annexe 6).

4. MATÉRIELS

Le matériel permettant d'assurer la radioprotection lors des différentes opérations de préparation des médicaments radiopharmaceutiques (pot d'élution blindé, protège flacon blindé, protège seringue blindé, pince pour la manipulation à distance, etc.) est en nombre suffisant. 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 est étalonné par un organisme agréé. Une maintenance régulière et des contrôles de qualité internes et externes sont effectués par le radiophysicien ou le pharmacien chargé des médicaments radiopharmaceutiques. Après une réparation, ce matériel est de nouveau étalonné par un organisme agréé.

⁴¹ Article R. 5104-17 du code de la santé publique

Le matériel nécessaire pour réaliser les contrôles de qualité est disponible et régulièrement contrôlé (chaîne de spectrométrie gamma, etc.)

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

5. PREPARATION, CONTROLE ET LIBERATION

5.1. Approvisionnement et réception

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

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

5.2. Préparation

Les préparations radiopharmaceutiques stériles n'étant pas stérilisés 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, extemporanée ou non, est effectuée conformément aux recommandations du fabricant selon la procédure détaillée des résumés des caractéristiques du produit (R.C.P.) ou selon des instructions écrites validées par le pharmacien.

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

Pour un patient donné, la préparation de la dose à administrer est effectuée extemporanément, sauf exceptions justifiées. L'identité du patient, le médicament radiopharmaceutique, le radionucléide et l'activité à l'heure de la mesure sont précisés sur l'étiquette de la préparation.

5.3. Préparations terminées

5.3.1. 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 de la préparation avec les spécifications du R.C.P. et/ou les instructions écrites validées par le pharmacien.

Les contrôles sont effectués en suivant le mode opératoire défini dans les R.C.P. et/ou les monographies spécifiques de la pharmacopée et/ou les instructions écrites validées par le pharmacien.

La périodicité de ces contrôles est définie par le pharmacien chargé des activités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

5.3.2. Date limite d'utilisation

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

5.3.3. Etiquetage

Outre les mentions précisées dans le chapitre 1 "Préparation" (§ 5.3.), l'étiquette des préparations radiopharmaceutiques comporte :

- l'activité,
- le volume,
- la date et l'heure exacte de mesure à la fin de la préparation,
- la date et l'heure limite exacte d'utilisation,
- le symbole international de la radioactivité (trèfle normalisé).

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

La fiche de préparation, d'étiquetage et de contrôle permet d'assurer la traçabilité des matières premières utilisées. Outre les informations mentionnées au § 8.1. de l'annexe 2, sont mentionnés le symbole chimique et le nombre de masse du radionucléide utilisé, l'identification de l'éluat des générateurs (s'il y a lieu), toute mesure d'activité effectuée pendant et/ou à la fin des opérations de préparation.

5.3.5. Libération

La libération du médicament radiopharmaceutique est effectuée par le pharmacien chargé des activités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques ou par les personnes qualifiées qu'il aura nommément désignées.

Toute préparation non conforme est considérée comme un déchet radioactif et traitée comme tel.

5.3.6. Stockage

Les préparations radiopharmaceutiques sont stockées dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur, notamment en terme de radioprotection, et compatibles avec leurs spécifications.

La durée et les conditions de conservation après marquage définies dans les R.C.P. sont respectées.

6. TRANSPORT DES PREPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES

Sauf autorisation spécifique (après lettre d'information à la DGSNR), les médicaments radiopharmaceutiques sont délivrés au service de médecine nucléaire. Si la conception des locaux le permet, un guichet transmural blindé entre le local de préparation et la salle d'administration du service de médecine nucléaire est recommandé.

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

7. GESTION DES DECHETS

Tous les déchets radioactifs ou potentiellement radioactifs produits lors de la préparation des médicaments radiopharmaceutiques sont triés, conservés et éliminés selon la réglementation en vigueur⁴².

⁴² Circulaire DGS/SD 7 D/DHOS/E n° 2001-323 du 9 juillet 2001 relative à la gestion des effluents

Un registre des sorties permet de tracer leur devenir.

8. GESTION DES ANOMALIES

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 d'une part, à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (pharmacovigilance) et d'autre part à l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM).

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.

ANNEXES

ANNEXE 1

MODELE DE PROCEDURE DE MAITRISE DES DOCUMENTS

(cf. chapitre 3 "Documentation" § 3.1.)

1. OBJET ET DOMAINE D'APPLICATION

- ◆ Cette procédure définit les modalités de :
 - ✓ création et modification
 - ✓ gestion et diffusion
 - ✓ archivage des procédures du système qualité.
- ◆ Elle s'applique à toute procédure.

2. FONDEMENTS, REFERENCES ET DEFINITIONS

- ◆ Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
- ◆ Manuel d'accréditation ANAES

3. RESPONSABILITES

Cette procédure peut faire l'objet d'un projet de modification par son rédacteur. Ce projet de modification suit ensuite le circuit de validation et d'approbation.

Elle est appliquée par toute personne ayant à rédiger une procédure.

4. EXECUTION

4.1. Création et modification

4.1.1. Rédaction

La rédaction est généralement réalisée par un groupe de travail.

Le texte est synthétisé par le rédacteur principal qui veille à la conformité de la présentation de la procédure et à la cohérence avec les documents existants.

Lorsque la procédure intéresse plusieurs domaines de responsabilités, elle est soumise à chaque responsable pour vérification.

4.1.1.1. Support

Le type de support utilisé est décrit.

4.1.1.2. Les mentions suivantes figurent sur la 1ère page de la procédure :

- la dénomination de l'entité,
- le titre et le niveau du document,
- la codification,
- le numéro de page et le nombre total de pages,
- la date d'approbation,

- la date de mise en application,
- les noms et signatures des rédacteurs, validateurs et approbateurs.
- la liste des destinataires.

4.1.1.3. Les mentions suivantes figurent sur chaque page suivante de la procédure :

- la codification,
- le numéro de page et le nombre total de pages,
- les noms et signatures des rédacteurs, validateurs et approbateurs.

4.1.1.4. La procédure est rédigée selon le plan suivant :

1. Objet et domaine d'application

L'objet décrit sommairement les objectifs poursuivis au travers de la procédure, et le domaine d'application indique à qui la procédure est destinée, quand et dans quelle mesure elle est appliquée.

2. Fondements, références et définitions

Ce sont par exemple :

- les textes législatifs et réglementaires,
- les textes normatifs (ISO, EN, AFNOR...),
- les référentiels professionnels,
- le règlement de l'établissement de santé,
- d'autres procédures.

Le vocabulaire définit les concepts et les termes qui nécessitent d'être précisés ou donne la traduction des abréviations employées.

3. Responsabilités

Les responsabilités définissent qui est responsable de la maîtrise, de l'approbation et de la tenue à jour de la procédure et qui est responsable de l'application de la procédure.

4. Exécution

C'est une description chronologique des étapes du processus renvoyant éventuellement à des instructions pour l'application.

5. Logigramme

La procédure est complétée si possible par un logigramme.

6. Documents annexes

Ce sont les documents nécessaires à la mise en œuvre et à l'application des procédures.

4.1.2. Validation

Le pharmacien responsable assurance qualité (RAQ) valide la procédure (cf. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière).

4.1.3. Approbation

Le pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur approuve la procédure.

4.2. Gestion

Le R.A.Q. assure la gestion physique et informatique de la procédure.

4.2.1. Indexation

Chaque procédure est indexée par le R.A.Q. de façon unique et de manière à préciser le type du document, le secteur concerné, le numéro de la procédure et l'indice de révision.

L'indexation figure sur chaque page de la procédure.

Toute modification d'une procédure fait l'objet d'une modification de l'indice de révision.

4.2.2. Répertoire des procédures

Un répertoire des procédures est tenu à jour par le R.A.Q.

Toute création, modification et suppression d'une procédure fait l'objet d'un enregistrement dans ce répertoire.

4.2.3. Classement des procédures

Un exemplaire de chaque procédure créée, modifiée, périmée et supprimée est conservé par le R.A.Q. pendant une durée précisée et selon des modalités déterminées.

4.2.4. Diffusion

A la réception d'une procédure, chaque destinataire en assure l'information et la détention.

A la réception d'une procédure modifiée, chaque destinataire renvoie au R.A.Q. l'exemplaire périmé et assure l'information et la détention de la procédure modifiée.

Lorsqu'une procédure est supprimée, chaque destinataire renvoie au R.A.Q. son exemplaire et assure la diffusion de l'information.

4.2.5. Suppression

Pour toute suppression d'une procédure, les responsabilités restent les mêmes que dans le cas de la création d'une procédure.

5. SUPPORTS DE TRAVAIL ET ANNEXES

Pas de supports de travail, ni annexes pour ce modèle de procédures de maîtrise des documents.

6. ARCHIVAGE DES DOCUMENTS

- ✓ Documents à classer
- ✓ Lieu du classement
- ✓ Durée de conservation
- ✓ Personne responsable

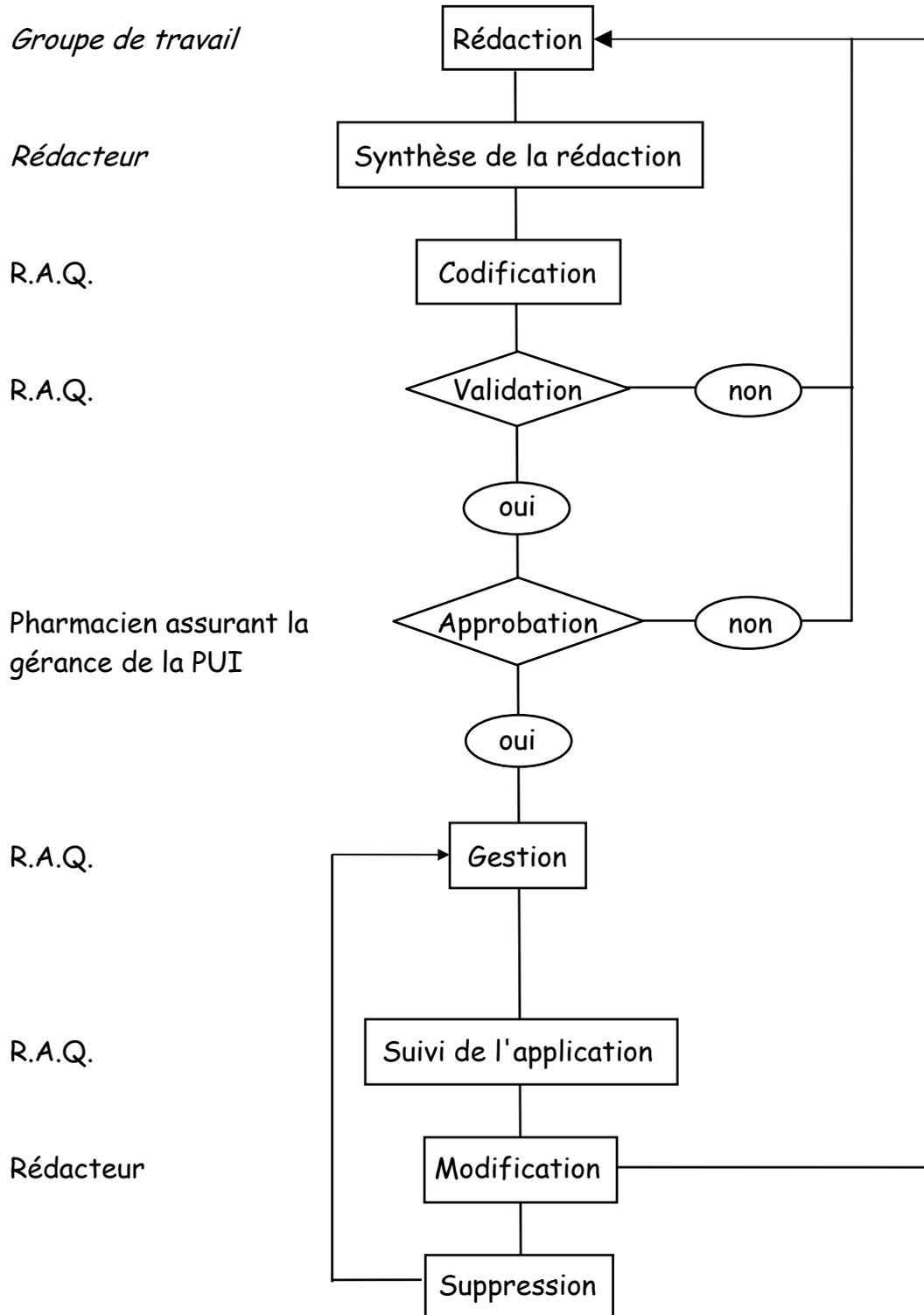
7. INVENTAIRE DES MODIFICATIONS

> A remplir lors des modifications

8. SUIVI DE LA PROCEDURE

> A remplir lors du suivi de la procédure

9. LOGIGRAMME



ANNEXE 2

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. Etiquetage 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 et son dosage en principe(s) actif(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, voie d'administration, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire...) ;
- 2.7. le mode de conservation ;
- 2.8. les mentions réglementaires selon l'article R. 5200 et, le cas échéant, l'article R. 5123 du C.S.P.

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 :
 - la dénomination utilisée dans la pharmacie et le numéro de code interne ;
 - la référence à une monographie de la pharmacopée
 - la dénomination des fournisseurs et si possible la dénomination du producteur d'origine ;

- 3.2. des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- 3.3. les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- 3.4. les conditions et les précautions éventuelles de stockage ;
- 3.5. 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 principe(s) actif(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 principe(s) actif(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 principe(s) actif(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement ;
- 7.4. le nombre d'unités préparées par lot.

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 principe(s) actif(s) et forme pharmaceutique de la préparation
- Numéro de lot
- Date de péremption
- Quantité théorique préparée
- Matières premières utilisées
 - Dénomination
 - Numéro de contrôle
 - Quantités pesées
- Type de conditionnement
- Nombre d'unités conditionnées
- Etiquette (un exemplaire de l'étiquetage de la préparation est collé sur la fiche de préparation) et éventuellement la contre-étiquette
- Date de libération du lot, nom et signature du pharmacien qui valide le lot
- Résultats des contrôles physico-chimiques, bactériologiques ou autres s'il y a lieu

- Nom et signature du pharmacien ayant libéré 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, quantité 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 incidents et accidents éventuels survenus au cours de la préparation
- 8.4. Tous autres documents 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. Certificat de destruction (éventuellement)

9. Registre des échantillons

Le registre des échantillons comporte les informations suivantes à renseigner lors de chaque entrée :

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

Lors de chaque sortie, les informations suivantes sont enregistrées :

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

ANNEXE 3

LISTE NON EXHAUSTIVE DE SITUATIONS DIFFICILES OU INACCEPTABLES D'UTILISATION DE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES DECONDITIONNEES

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 principes actifs 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 avec 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 les 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. Les mélanges de spécialités contenant différents principes actifs non référencés dans la bibliographie font l'objet d'études préalables et de demande d'information auprès du fabricant.

10. Toutes les spécialités contenant un principe actif présentant un risque toxique important ne sont utilisées que si leur emploi entre dans le cadre du chapitre 7 "Préparation de médicaments contenant des produits à risques..."

Conclusion

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

En revanche, comme il est indiqué dans le chapitre 1 "Préparation" § 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.).

ANNEXE 4

QUALIFICATION DES MATERIELS

La qualification est le processus démontrant qu'une entité est capable de répondre aux exigences spécifiées (Norme ISO 8402). L'utilisateur vérifie les performances du bon fonctionnement de l'appareil, à l'aide des référentiels en vigueur, au moyen d'appareils de mesures préalablement étalonnés.

Les opérations de validation suivent un Plan Directeur de Validation comprenant :

- ✓ champ d'utilisation de l'appareil (descriptif, environnement, etc.),
- ✓ méthodologie : Planification, Ressources, Documents, Limites souhaitées, etc.
- ✓ responsabilités,
- ✓ référentiels,
- ✓ glossaire et définitions.

La qualification d'un équipement est divisé en trois étapes : qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance soit Q.I., Q.O. et Q.P, précédé de la qualification de conception pour l'acquisition d'un matériel.

Si l'ensemble de ces étapes ne sont pas correctement suivies, une dérive d'objectif et de coût voire même un échec des opérations de qualification sont à craindre.

1. Qualification de Conception

Préalablement à la consultation des fournisseurs et à l'achat de l'équipement, le futur utilisateur établit avec soins le cahier des charges, en collaboration avec les différents services concernés, en termes de spécifications techniques et fonctionnelles de l'équipement.

Les opérations de qualification de conception se décomposent de la façon suivante :

- Approuver les référentiels ;
- Collecter et vérifier les besoins qualitatifs et quantitatifs ;
- Rédiger et approuver les spécifications ;
- Qualifier les offres en correspondance avec le cahier des charges ;
- Qualifier et suivre les ordres de mission (commandes) jusqu'à la réalisation finale.

2. Qualification d'Installation

L'objectif de cette qualification est de démontrer et documenter que le matériel est conforme aux spécifications de l'utilisateur. Elle est basée sur la vérification que tous les éléments physiques critiques sont correctement installés et correspondent à la conception prévue par des contrôles statiques sur place (installation à l'arrêt) et complétée éventuellement des tests effectués chez le constructeur. Il est essentiel de solliciter le fournisseur pour la réception de l'appareillage.

Tous les essais d'étude et d'optimisation sont effectués avant d'aborder les opérations de qualification opérationnelle.

3. Qualification Opérationnelle

L'objectif est de démontrer que l'appareil fonctionne conformément aux spécifications de l'utilisateur. Il s'agit de tester toutes les fonctions critiques par des contrôles dynamiques, installation en fonctionnement hors activité.

Sont définis les tests à effectuer a minima, les critères d'acceptation et le matériel de référence avec vérification de l'étalonnage et du calibrage avant et après essais. Ces exigences sont identiques pour la QP.

4. Qualification de Performance

L'objectif est de démontrer que le matériel permet réellement d'atteindre les résultats escomptés, l'installation étant en fonctionnement et en activité. Il s'agit de tester toutes les fonctions critiques par des contrôles dynamiques sur le matériel avec des produits « PLACEBO », susceptibles de reproduire à l'identique le procédé, ou les produits définitifs.

VALIDATION DU PROCÉDE

C'est la confirmation, par examen et apport de preuves tangibles, que les exigences particulières, pour un usage spécifique prévu, sont satisfaites (Norme ISO 8402).

Ces « preuves tangibles » sont l'ensemble des informations que l'on peut vérifier par des moyens adaptés, fondées sur des faits, obtenues par des observations, des mesures, des essais, sur des opérations reproduisant à l'identique le procédé définitif.

La validation est le regroupement de toutes les étapes de qualification, de tous les rapports ainsi que toutes les actions correctives et études d'incidents. Un rapport de validation est établi précisant les conditions d'utilisation du matériel et les limites de tolérance des différents paramètres.

Pour les revalidations, il est important de définir préalablement les paramètres à qualifier (tout ou partie de tests effectués en qualifications) ainsi que la fréquence. Pour toute modification de l'installation ou du procédé, une requalification et une revalidation sont nécessaires.

ANNEXE 5

PHARMACOPEE

1. Définition

- ◆ On entend par « pharmacopée » l'ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française (art. L. 5112-1 du CSP).

Lorsqu'un texte n'est pas publié dans les deux pharmacopées précitées, il peut être fait référence à la pharmacopée d'un autre état membre de l'Union Européenne (directive 2001/83/CE).

- ◆ La pharmacopée est dite « en vigueur » lorsqu'elle est rendue obligatoire réglementairement (art. L. 5112-1 du CSP).

2. Composition

- ◆ La pharmacopée européenne se compose de chapitres généraux (prescriptions générales, méthodes analytiques, matériaux et récipients, réactifs, textes généraux) de monographies générales et de monographies individuelles regroupées dans des sections séparées (formes pharmaceutiques, vaccins pour usage humain, immunosérums pour usage humain, préparations radiopharmaceutiques, sutures pour usage humain ...).

Les monographies générales s'appliquent à toutes les substances ou préparations couvertes par la rubrique Définition de ces monographies générales sauf limitation expresse de leur champ d'application.

Il n'est pas fait de renvoi aux monographies générales dans chaque monographie spécifique. A chaque utilisation d'une monographie, il est donc indispensable de vérifier s'il existe une monographie générale applicable au produit en question.

- ◆ La pharmacopée française contient exclusivement les textes et les monographies nationales complémentaires à la pharmacopée européenne. Les règles et prescriptions générales de la pharmacopée européenne s'appliquent à l'ensemble des textes et monographies de la pharmacopée française.

3. Publication

- ◆ **La pharmacopée européenne** est disponible sous une forme papier, CD-ROM ou accessible sur le site web de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (<http://www.pheur.org>).

La 4^{ème} édition est en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2002. Elle est complétée par trois suppléments annuels. Les additifs sont non cumulatifs et doivent être conservés pendant toute la durée de la 4^{ème} édition. L'index cumulatif se trouve à la fin du dernier supplément publié.

- ◆ **La pharmacopée française** en vigueur est la 10^{ème} édition, avec ses addendums annuels.

- ◆ Les éditions précédentes (3ème édition de la pharmacopée européenne ; IXème , VIIIème, ... édition de la pharmacopée française) sont abrogées et ne peuvent donc plus servir de référence.

4. Certification

Une procédure de certification de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne a été mise en place.

Elle vise à établir que la pureté chimique et que la qualité microbiologique de la substance provenant d'une source donnée sont convenablement contrôlées par la monographie correspondante.

Cette procédure a été étendue à l'évaluation de la réduction du risque lié aux encéphalopathies spongiformes animales conformément à la monographie générale « produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales (1483)».

Un certificat de conformité (CEP) est délivré aux fournisseurs de matières premières qui en font la demande.

La liste des CEP est disponible sur le site web de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (<http://www.pheur.org>).

La détention d'un certificat de conformité pour une substance par un fournisseur, ne dispense pas des contrôles lot à lot.

ANNEXE 6

PRINCIPALES REGLES DE RADIOPROTECTION CONCERNANT L'AMENAGEMENT, L'EQUIPEMENT ET L'ORGANISATION D'UNE RADIOPHARMACIE

La radiopharmacie d'une pharmacie à usage intérieur s'articule autour d'un local de préparation qui respecte, pour des raisons de radioprotection, des règles d'aménagement, d'équipement et d'organisation spécifique. Elle s'insère au sein d'une zone contrôlée et répond aux principales dispositions d'aménagement, d'équipement et d'organisation spécifiques mentionnées ci dessous :

1. Aménagement de la Radiopharmacie

1.1. Implantation et distribution des locaux

Les locaux sont :

- situés à l'écart des circulations générales,
- individualisés nettement des locaux à usage ordinaire,
- regroupés afin de former un ensemble d'un seul tenant permettant la délimitation aisée d'une zone contrôlée,
- hiérarchisés par activités radioactives décroissantes.

La zone contrôlée comprend notamment les locaux suivants :

- Sas-vestiaire pour le personnel permettant la séparation des vêtements de ville, de ceux de travail avec sanitaires, lavabos et douche ;
- Local de livraison
- Local de préparation
- Local de contrôle
- Local de stockage des déchets et des effluents radioactifs

1.2. Aménagement du local de préparation des médicaments radiopharmaceutiques

- Porte fermant à clé
- Murs : épaisseur équivalente à 15 cm de béton ordinaire
- Parois sans aspérités ni recoins (angles et arêtes arrondis).
- Revêtements des sols (remontés en plinthes), des murs et des surfaces de travail constitués en matériaux lisses, imperméables, sans joint (carrelages à exclure) et facilement nettoyables et désinfectés
- Guichet entre le local de préparation et la salle d'injection
- Eviers avec robinets à commandes non manuelles
- Bonde d'évacuation des eaux au sol du laboratoire

1.3. Ventilation du local de préparation

Le système correspondant doit être conçu comme un élément de la ventilation générale de la zone contrôlée qui doit être indépendante du système général de ventilation du bâtiment :

- Ventilation du local en dépression, assurant dans la zone contrôlée un minimum de 10 renouvellements horaires de l'air (5 dans les autres pièces)
- Bouches de soufflage et d'extraction d'air implantées de façon à éviter toute perturbation aéraulique
- Extraction de l'air vicié du local sans risque de recyclage :
 - Point de sortie de la (des) gaine (s) d'extraction d'air en toiture à hauteur suffisante (si toit-terrasse, le point de sortie doit être situé à au moins 2 m au-dessus du niveau de la terrasse)
 - Clapet anti-retour équipant chacune des gaines d'extraction dans le cas où elles se raccordent sur un conduit unique
- Systèmes de ventilation séparés pour les enceintes blindées de stockage et de manipulation des produits radioactifs dont les médicaments radiopharmaceutiques, avec gaine d'évacuation indépendante et équipée de filtres (prévoir une gaine par enceinte)

1.4. Cuves de stockage des effluents liquides radioactifs

- Points d'évacuation des effluents liquides radioactifs en nombre restreint, réservés uniquement à cet effet et signalisés en conséquence.
- Canalisations d'évacuation de ces effluents raccordées sur un ensemble de 2 cuves tampons fonctionnant alternativement en remplissage et en stockage de décroissance. Ces canalisations doivent être réservées uniquement aux effluents liquides radioactifs.
- Local abritant ces cuves tampons indépendant, fermant à clé et facilement accessible.
- Cuves tampons installées au-dessus d'un cuvelage de sécurité, construites en matériau facilement décontaminable (béton à proscrire), équipées d'un indicateur de niveau dans le service de médecine nucléaire, d'un dispositif de prélèvement en position haute et d'un trou d'homme. Le cuvelage doit comprendre un point bas équipé d'un détecteur de fuite de liquides. L'indicateur de niveau et le détecteur de fuite devront avoir un renvoi dans le service et au P.C. sécurité de l'établissement.

1.5. Local de stockage des déchets radioactifs (pouvant servir pour le dépôt des produits radioactifs dont les médicaments radiopharmaceutiques)

- Local (ou aire couverte), clôturé et muni d'une porte fermant à clé avec rappel automatique de fermeture et sans poignée coté extérieur. Pour l'entreposage des déchets provenant des secteurs diagnostic in vivo et thérapie, les parois latérales ainsi que les plancher et plafond de ce local devront assurer une protection radiologique compatible avec l'affectation des locaux adjacents, sus et sous jacents s'il en existe. En pratique, une épaisseur de 15 cm de béton ordinaire permet d'obtenir ces caractéristiques.
- Superficie de ce local adaptée aux manipulations des différents sacs et conteneurs de déchets. Une surface de 20 m² apparaît minimale.

- Existence d'une bonne ventilation (qui peut être naturelle) compte tenu de l'entreposage potentiel de solvants.
- Revêtements du sol et muraux lisses, continus et facilement nettoyables.
- Sol formant une cuvette étanche permettant la rétention d'éventuelles fuites de liquides
- Local (ou aire) doté d'un point d'eau, d'un extincteur et d'une installation électrique en bon état (dans le cas où un stock important de solvants serait réalisé, cette installation doit être équipée de systèmes anti-déflagrants).
- Existence de rayonnages constitués en matériaux facilement nettoyables destinés au stockage des déchets en attente d'enlèvement

2. Equipement de la radiopharmacie

La radiopharmacie doit être dotée des équipements permettant d'assurer la radioprotection des opérateurs lors des différentes manipulations de sources non scellées.

Dans ce cadre, l'équipement minimal doit comprendre :

- Enceinte blindée, pour le stockage et la manipulation des radioéléments en particulier la préparation des médicaments radiopharmaceutiques destinés au diagnostic in vivo et, s'il y a lieu, une enceinte supplémentaire réservée aux préparations thérapeutiques. Ces enceintes sont dotées d'un activimètre (homologué ou marqué CE). Elles doivent être ventilées en dépression sous filtres (cf. § 1.2.). Dans les deux cas, ces enceintes doivent être adaptées à la nature et à l'énergie des radionucléides manipulés (cas des radionucléides émetteurs de positons). Le fournisseur de ces matériels devra indiquer dans les documents descriptifs d'accompagnement les activités maximales pouvant y être stockées et manipulées.
- Stockeur blindé pour l'entreposage des produits radioactifs dont les médicaments radiopharmaceutiques
- Stockeur réfrigéré, blindé si nécessaire
- Poubelles blindées pour la collecte des déchets radioactifs
- Protège seringues blindés de diverses tailles et en nombre suffisant
- Petit conteneur de transport de sources
- Paillasse avec revêtement nettoyable ; éventuellement avec évier incorporé à commandes non manuelles
- Détecteur(s) de contamination adapté(s) à la nature des radionucléides manipulés
- Matériel de nettoyage : papier absorbant, feuilles de vinyle, sacs plastiques, gants, liquide nettoyant

3. Règles de radioprotection générales applicables au sein de la radiopharmacie

3.1. Organisation du travail

Dans le cadre de la mise en conformité aux règles de radioprotection au sein des locaux de la radiopharmacie, les dispositions à prendre font l'objet de différentes procédures qui décrivent :

- le règlement intérieur de la zone contrôlée,
- la circulation des personnes en zone contrôlée,
- la manipulation des produits radioactifs,
- la gestion des déchets radioactifs,
- la décroissance et le rejet des déchets radioactifs,
- le contrôle de la radioactivité des déchets,
- le contrôle de non-contamination des surfaces,
- les dispositions à suivre après une contamination radioactive accidentelle.

L'exploitation des locaux de stockage des déchets et des cuves tampons est soumise aux principales règles suivantes :

- Classement de chaque local en zone contrôlée avec signalisation correspondante.
- Règlement intérieur à la zone contrôlée affiché de manière apparente dans chaque local. Ce règlement doit être adapté à ce local. Il devra notamment préciser les conditions particulières d'intervention.
- Local maintenu dans un état de propreté compatible avec le stockage des radionucléides. En particulier, ce local ne doit pas être encombré par des objets ou matériels divers non nécessaires aux manipulations des déchets.
- Présence dans le local réservé aux déchets d'un nécessaire destiné au marquage et à l'identification des différents sacs et fûts, d'une réserve de gants en plastique pour leur manipulation et d'un détecteur portatif adapté aux radionucléides stockés pour la vérification du débit de rayonnement externe et la contamination des surfaces.
- Existence d'une procédure écrite rappelant les vérifications à effectuer préalablement à l'évacuation des déchets. Ces consignes doivent notamment rappeler la nécessité de vérifier à l'aide d'un détecteur adapté que l'activité résiduelle de chaque conteneur permet son évacuation. Les résultats de ces mesures, qui sont à effectuer dans un endroit à l'abri de tout rayonnement parasite, doivent être reportés sur le registre spécifique prévu à cet effet. Des dispositions équivalentes sont à rédiger pour le local des cuves tampons.

3.2. Documents à tenir pour la traçabilité des sources, des contrôles et la gestion des déchets et effluents radioactifs

- Registre comptabilisant les mouvements de sources radioactives, dont les médicaments radiopharmaceutiques et générateurs, réceptionnées et utilisées dans le service.
- Registre permettant d'assurer la gestion des déchets solides radioactifs produits par la radiopharmacie. Il doit indiquer la nature des déchets et des radioéléments contenus dans chaque sac, l'activité à la date de sa mise en dépôt dans le local de stockage, la date d'élimination, l'activité résiduelle à cette date et le devenir final des déchets.

- Registre de gestion des cuves de stockage des effluents liquides sur lequel seront consignés les dates de mise en service, de fin de remplissage et de vidange de chaque cuve ainsi que les dates et les résultats des vérifications périodiques de l'activité des effluents contenus dans chacune de ces cuves.
- Registre consignant les résultats des contrôles de radioprotection.
- Consignes précisant les dispositions à respecter pour :
 - les contrôles de non-contamination des surfaces (fréquence, emplacement, matériel à utiliser, mode opératoire, intervenants,...),
 - la collecte, le tri, le stockage et l'élimination des déchets radioactifs ou non produits dans la radiopharmacie et des effluents liquides radioactifs