

Annexe II

Exemple de dossier de préparation

Partie 1 : VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

Partie 2 : LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE ET SON PROCÉDÉ

Partie 3 : SPÉCIFICATIONS, CONTROLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

PARTIE 1

VALIDITÉ TECHNICO-RÉGLEMENTAIRE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

A VALIDER PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES PRÉPARATIONS

1. RENSEIGNEMENTS SUR LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

Dénomination de la préparation :

a) Formule de la préparation :

Substance(s) active(s) :

Dosage(s) :

Excipient(s) :

Conditionnement primaire :

b) Forme pharmaceutique :

- Préparation liquide pour application cutanée
- Préparation semi-solide pour application cutanée
- Gélules (capsules)
- Préparation nasale
- Préparation liquide pour usage oral
- Préparation rectale
- Préparation ophtalmique
- Préparation parentérale
- Autre :

- c) Population ciblée : Prématuré Nouveau-né (0-27 jours) Nourrisson (28 jours-23 mois)
 Enfant (2 -11 ans) Adolescent (12- 17 ans) Adulte Adulte > 65ans

d) Modalité d'administration²⁶ :

e) Classe thérapeutique (ATC²⁷) de la (ou des) substance(s) active(s) :

.....

f) Réalisation de la préparation selon les textes réglementaires en vigueur²⁸:

- Interdiction d'utilisation : OUI SI oui, Référence à joindre au dossier NON
Restriction d'utilisation : OUI SI oui, Référence à joindre au dossier NON

g) Cas de pharmacovigilance connu, déclaré sur la substance active :

- OUI NON NE SAIS PAS

²⁶ Ex : Ouverture de la gélule lors de l'administration

²⁷ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

²⁸ Site ansm.sante.fr rubrique : Documents de référence/Bonnes pratiques/Bonnes pratiques de préparation

2. POSITIONNEMENT DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE (= INTÉRÊT)

a) Existence d'une ou plusieurs spécialités adaptées (AMM, ATU, autres procédures d'autorisation) :

OUI, laquelle : NON

b) Existence d'une formule au Formulaire national ? OUI NON

c) Justification de la préparation :

- Absence de forme pharmaceutique adaptée
- Absence de dosage adapté
- Absence d'alternative thérapeutique
- Rupture de stock d'une spécialité sans équivalent thérapeutique adapté
- Autre :

d) Données bibliographiques disponible :

Dans le cadre de l'indication : OUI NON

Dans le cadre de la classe thérapeutique : OUI NON

3. VALEUR AJOUTÉE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

OUI, justifier : NON, justifier :

4. ÉVALUATION DU RISQUE DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE²⁹

Résultat de l'analyse de risque :

Catégorie 1 Catégorie 2 Catégorie 3

5. FAISABILITÉ TECHNIQUE

a) Locaux/équipements/ documentation/ personnels :

- Locaux permettant de garantir la qualité des préparations réalisées :
 OUI NON, préciser.....
- Matériel / équipement adapté et permettant de garantir la qualité des préparations réalisées
 OUI NON, préciser.....
- Présence de procédures liées au circuit des matières premières à usage pharmaceutique et articles de conditionnement :
 OUI NON
- Présence de procédures et modes opératoires liés à la préparation de la forme pharmaceutique demandée :
 OUI NON
- Personnel formé et qualifié à la réalisation de la forme pharmaceutique :
 OUI NON

²⁹ Annexe III des BPP

b) Analyse de la formule de la préparation

- Matière(s) première(s) de qualité pharmaceutique disponible(s) :
 OUI NON
- Maîtrise du procédé de préparation³⁰ :
 OUI, NON
- Recherche de données d'incompatibilité :
 - *entre les Matières Premières à Usage Pharmaceutique* : OUI NON

PAS CONNU

Si oui, quelle action est réalisée :

- *entre le contenant et le contenu* : OUI NON PAS CONNU

Si oui, quelle action est réalisée :

6. DÉCISION FINALE

Considérant la valeur ajoutée, l'évaluation du risque et la faisabilité technique de la préparation, le pharmacien responsable décide de réaliser la préparation :

- OUI NON, justifier

Signature du pharmacien responsable en charge des préparations : Date :

³⁰ Eléments permettant de valider le procédé de préparation

Partie 2

LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE ET SON PROCÉDÉ

A VALIDER PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DE LA PRÉPARATION

INFORMATION GÉNÉRALE

a) Statut de la préparation

- Préparation magistrale
- Préparation hospitalière
- Préparation rendue nécessaire par les recherches impliquant la personne humaine
- Préparation radiopharmaceutique
- Catégorie de la préparation (voir annexe III : tableau d'analyse de risque) : 1,2 ou 3.

b) Matière(s) Première(s) à Usage Pharmaceutique

- i) Substance(s) active(s)
 - Description ou renvoi aux procédures de réception, contrôle et libération des MPUP
 - Dénomination comprenant notamment :
 - o l'indication du sel
 - o le cas échéant, caractéristiques physiques (poudre, liquide, granulométrie)
 - Fournisseur(s) (autorisé(s))
 - Le cas échéant, critères de choix (ex : si déconditionnement d'une spécialité, 1) justifier 2) indiquer le nom de la spécialité et considérer la liste des excipients)
 - Fiches de données de sécurité (FDS) pour les substances actives, comme par exemple les fiches éditées par les fournisseurs ou à défaut par l'Institut National de Recherche et de Sécurité, ou éventuellement faire référence au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour des spécialités pharmaceutiques
 - Conditions de conservation et lieu de stockage dans la pharmacie.
- ii) Excipient(s)
 - Description ou renvoi aux procédures de réception, contrôle et libération des MPUP
 - Dénomination comprenant notamment :
 - o l'indication du sel
 - o le cas échéant, caractéristiques physiques (poudre, liquide, granulométrie)
 - Fournisseur(s) (autorisé(s))
 - Le cas échéant, critères de choix (choix granulométrique, choix qualitatif ...)
 - Fiche de données de sécurité (FDS)
 - Conditions de conservation et lieu de stockage dans la pharmacie.

c) Précautions

- Vis à vis des produits
 - o Substance active pouvant présenter un risque pour la santé selon la définition du CSP
- Vis-à-vis des opérateurs
 - o Femme enceinte ou allaitante, niveau d'habilitation
- Vis-à-vis de l'accès à certains locaux
 - o Réalisation de produits stériles.

PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

a) Nombre d'unités par lot(s)

- Description du nombre d'unités par lot : le nombre maximal d'unités par lot qui peut être réalisé doit garantir que l'impact d'un lot porte sur un nombre limité de patients. Le nombre de patients potentiellement traités ne dépasse pas 250 pour une durée de traitement de 28 jours.³¹

b) Formule(s) des lot(s)

- Préciser les quantités à mettre en œuvre lors de la réalisation de la préparation :
 - o Quantité de substance(s) active(s)
 - o Quantité d'excipient(s)

c) Lieu(x) de préparation

- Préciser le ou les lieux où se déroulent les opérations pharmaceutiques associées à la préparation.
 - Les conditions particulières d'utilisation des locaux ou zones liés à la préparation sont décrites ici.
- Renvoi aux procédures liées aux utilités (niveau d'habilitation nécessaire / maîtrise de l'environnement / qualification / nettoyage / habillage / formation...)

d) Matériel et équipement à utiliser

- Lister le matériel et les équipements à utiliser pour la réalisation de la préparation.
 - Les conditions particulières d'utilisation liées à la préparation sont décrites ici.
- Renvoi aux procédures d'utilisation des matériels, des équipements, de qualifications et de nettoyage.

e) Description du procédé de préparation

- Description du procédé de préparation et renvoi aux procédures de réalisation de la forme pharmaceutique correspondante
- Préciser les conditions / précautions particulières de réalisation liées à des paramètres critiques comme par exemple :
 - o Protection des MPUP de la lumière, humidité, température, oxygène
 - o Protection des opérateurs
 - o Prévention des contaminations croisées (matériel dédié ou à usage unique, utilisation de protections collectives et/ou individuelles)
 - o Ordre et modalités d'ajout des différents constituants
- Préciser les conditions de stockage intermédiaire (produits intermédiaires, produits finis en quarantaine) de la préparation (lieux et durée).

CONDITIONNEMENT DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

- Préciser le conditionnement final de la préparation :
 - o type de conditionnement primaire, éventuellement conditionnement externe
 - o nature du matériau de conditionnement (ex : type de verre, type de matériaux plastiques ...)

³¹ Cf définition de « Lot » dans le glossaire.

a) Articles de conditionnement

- Description ou renvoi aux procédures de réception, contrôle et libération des articles de conditionnement
- Dénomination(s)
- Fournisseur(s)
- Condition de conservation
- Lieux de stockage dans la pharmacie

b) Lieux de conditionnement

- Préciser le ou les lieux où se déroulent les opérations de conditionnement de la préparation.
 - Préciser les conditions particulières d'utilisation du ou des lieux de conditionnement en fonction de la préparation.
- Renvoi aux procédures liées aux utilités (niveau d'habilitation nécessaire / maîtrise de l'environnement / qualification / nettoyage / habillement / formation...)

c) Matériel et équipement à utiliser

- Lister le matériel et les équipements à utiliser pour le conditionnement de la préparation.
 - Préciser les conditions particulières d'utilisation du matériel de conditionnement en fonction de la préparation.
- Renvoi aux procédures d'utilisation du matériel, des équipements, de qualifications et de nettoyage.

d) Description du procédé de conditionnement

- Description du procédé de conditionnement et renvoi aux procédures de conditionnement de la forme pharmaceutique correspondante
- Préciser les paramètres critiques liés à la réalisation de ce conditionnement
- Préciser les conditions / précautions particulières de réalisation liées à des paramètres critiques comme par exemple :
 - o Protection de la lumière, humidité, température, oxygène
 - o Protection des opérateurs
 - o Prévention des contaminations chimiques croisées (matériel dédié ou à usage unique, utilisation de protections collectives et/ou individuelles / nettoyage et « vide de chaîne »).

e) Stabilité et stockage de la préparation terminée

- Préciser les éléments nécessaires pour évaluer une date limite de péremption (chapitre 6) et des conditions de stockage comme par exemple :
 - o les éléments bibliographiques et/ou études réalisées portant sur la stabilité et/ou sur les conditions de conservation de la préparation terminée
 - o les éléments bibliographiques et/ou études réalisées portant sur les interactions contenant/contenu.

f) Étiquetage

- Description de l'étiquetage
 - o articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP.
 - o Site ANSM³²

Un modèle d'étiquetage est à conserver dans le dossier de préparation.

³² Site de l'ANSM : Documents de référence/Bonnes pratiques/Bonnes pratiques de préparation

PARTIE 3

SPÉCIFICATIONS, CONTRÔLE(S) ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

A VALIDER CONJOINTEMENT PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES CONTRÔLES ET PAR LE PHARMACIEN EN CHARGE DES PRÉPARATIONS

Exemples de contrôle pouvant être requis (liste non exhaustive) :

CONTRÔLE DU PROCÉDÉ

a) Contrôle des éléments liés à la préparation

- Vérifier la concordance entre la fiche de préparation et la préparation réalisée
- Vérifier que les MPUP utilisées sont conformes par rapport aux conditions de réception, de contrôle et de libération
- Vérifier les MPUP utilisées : vérification de l'étiquetage
- Vérification du numéro de lot, de la date de péremption, de la DLU des MPUP
- Vérifier que les calculs réalisés sont exacts (masses / volumes, concentration)
- Vérifier, le cas échéant, que le conditionnement « intermédiaire » est conforme (cas des pré-mélanges par exemple) :
 - o Etiquetage / article de conditionnement / stockage.

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

b) Contrôle des paramètres critiques du procédé de préparation

- Lister les contrôles réalisés le cas échéant en cours de préparation (comme les « doubles contrôles » par exemple)
- Vérifier que les éléments d'enregistrement sont présents (ticket de pesée...) et conformes
- Vérifier la concordance entre les quantités produites et les quantités attendues :
 - o Indiquer le rendement minimum attendu (incluant l'échantillothèque et l'échantillonnage)
 - o Indiquer les pertes éventuelles (et leur cause).

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

CONTRÔLE QUALITÉ

- Description du ou des lieux pour réaliser ces contrôles ainsi que le matériel ou équipement à utiliser.
- Indiquer qui réalise les contrôles.

c) Contrôles pharmacotechniques et physico-chimiques ;

a. Contrôles organoleptiques

- Description des essais à réaliser et/ou renvoi à une procédure (matériel / équipement / personnel)
- indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

b. Essai d'uniformité de masse

- Description de l'essai à réaliser et/ou renvoi à une procédure (matériel / équipement / personnel)

- Indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

c. Essai d'uniformité de teneur

- Technique d'analyse utilisée
- Description du test et/ou renvoi à une procédure
- Indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

d. Autres contrôles

- Indiquer ici les différents contrôles réalisés : identification, dosage...

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

d) Contrôles microbiologiques

- Indiquer l'échantillonnage (nombre d'unités utilisées)
 - Description du test et/ou renvoi à une procédure
- Par exemple, pour les préparations stériles, considérer également les contrôles environnementaux.

e) Autre(s) contrôle(s)

- Indiquer les contrôles spécifiques à la préparation, comme les contrôles de la radioactivité pour les préparations radiopharmaceutiques.

CONTRÔLE DE LA CONFORMITÉ DE L'ÉTIQUETAGE ET DU RESPECT DES PROCÉDURES D'ASSURANCE QUALITÉ

a) Contrôle de l'étiquetage

- Vérifier la concordance de l'étiquetage avec la réglementation (articles R. 5121-146-2 et R. 5121-146-3 du CSP)
- Vérifier la concordance entre la DLU de la préparation terminée et la DLU des MPUP et des articles de conditionnement
- Vérifier la concordance entre l'étiquetage et les MPUP mises en œuvre
- Concordance avec la prescription de la préparation.

Les spécifications sont définies pour chaque contrôle.

Les critères d'acceptation et de refus (avec leurs motifs) sont clairement indiqués.

b) Contrôle du respect des procédures d'assurance qualité

- Vérifier que les personnes qui préparent ou qui contrôlent sont bien formées pour ces activités
- Vérifier que les zones ou locaux utilisés pour les opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle sont adaptés à la préparation
- Vérifier le cas échéant que les contrôles environnementaux et les contrôles des installations utilisées sont conformes.

Les critères d'acceptation et de refus sont clairement indiqués (par exemple quelle décision doit-on prendre en cas d'absence de l'enregistrement d'une pesée ?).

Exemple de FICHE DE CONTRÔLE CONDUISANT À LA LIBÉRATION DE LA PRÉPARATION PHARMACEUTIQUE

	CONFORME	NON CONFORME
Contrôle des éléments disponibles, indispensables pour réaliser la préparation		
Fiche de préparation correspondant à la préparation réalisée		
Conformité des quantités à préparer par rapport aux quantités attendues (concordance prescription pour préparation magistrale)		
Complétude de la fiche de préparation : notamment date + heure + visa préparation		
Vérification des calculs : masses, volumes, concentrations,...		
Vérification de la conformité des MPUP utilisées (conforme aux procédures de réception, contrôle et de libération)		
Vérification de l'étiquetage des MPUP		
Vérification et traçabilité du numéro de lot, de la date de péremption, de la DLU des MPUP utilisées		
Validation du recours à des conditionnements intermédiaires		
Contrôle des paramètres critiques du procédé de préparation		
Enregistrement des contrôles réalisés en cours de procédé (comme les "doubles contrôles") et conformité aux spécifications		
Présence des éléments de traçabilité requis (comme les enregistrements d'indication de masse)		
Concordance entre le nombre d'unité(s) préparée(s) et le nombre d'unité(s) souhaitée(s)		
Nombre d'unités présentées aux contrôles : Nombre d'unités manquantes : Cause :		
Contrôles pharmacotechniques et physico-chimiques		
Contrôles organoleptiques		
Essai d'uniformité de masse		
Essai d'uniformité de teneur		
Autres contrôles		
Contrôles microbiologiques		
Nombre d'ufc :, autres résultats de contrôles correspondants aux valeurs attendues		
Autres contrôles		
Contrôle de l'étiquetage		
Concordance DLU MPUP et DLU de la préparation		
Conformité réglementaire		
Contrôle du respect des procédures d'assurance qualité		
Le personnel ayant réalisé la préparation est bien autorisé et formé		
Le personnel ayant réalisé le contrôle est bien autorisé et formé		
La zone ou le local utilisé permet la réalisation de la préparation		
La zone ou le local utilisé permet la réalisation des contrôles		
Les contrôles environnementaux sont maîtrisés et correspondent aux résultats attendus		
Les résultats des contrôles des installations (ZAC, ...) correspondent aux résultats attendus		
Les unités prévues pour l'échantillothèque sont réalisées		
Enregistrement de la décision de libération de la préparation		
visa du pharmacien : date de la libération :	ACCEPTATION	REFUS

Le cas échéant, enregistrement de la déviation :