

Fixation des conditions de fabrication et de distribution des aliments médicamenteux

Document valable à compter du : **24.02.2017**

N° du document : **I-SMI.RL.03** **Version 03**

Classification : **Publique**

Remplace le document : **I-SMI.RL.03_02** Du : **31.07.2014**

Processus attribué à : **SMI**

Documents SMI supérieurs : **I-SMI.RL.01**

Documents QMI référencés : -

Approbation

Date :

Signature :

Auteur :	<u>11.01.2017</u>	<u>Rosmarie Neeser</u>
Vérification technique :	<u>11.01.2017</u>	<u>Christian Schärer</u>
Autorisation Directeur Swissmedic :	<u>24.02.2017</u>	<u>Jürg H. Schnetzer</u>
Libération VS-QMI : (vérification formelle)	<u>24.02.2017</u>	<u>Michelle Scheidegger</u>

1.	Objectif et champ d'application	3
2.	Bases juridiques	3
3.	Définitions et abréviations	4
4.	Responsabilité	7
5.	Conditions d'octroi d'une autorisation de fabriquer et de distribuer des aliments médicamenteux	7
6.	Système opérationnel d'assurance-qualité des aliments médicamenteux	8
7.	Organisation de l'exploitation / personnel.....	8

7.1	Personnel dûment qualifié et compétent en nombre suffisant	8
7.2	Responsable technique (RT).....	9
7.3	Annonce d'un effet indésirable d'un médicament	10
7.4	Organisation appropriée de l'exploitation	10
8.	Locaux, équipements et nettoyage	10
8.1	Locaux, équipements	10
8.2	Équipements de fabrication.....	10
8.3	Exigences en matière de preuve de la qualification des appareils et équipements.....	11
9.	Preuve de la qualification des procédés.....	12
9.1	Test de qualification des processus	12
9.2	Analyse des risques selon le concept HACCP	13
9.3	Détermination des points critiques	13
9.4	Preuve de l'homogénéité et de la stabilité	14
9.5	Preuve du nettoyage	14
9.6	Nettoyage et entretien.....	15
9.7	Concept de lutte contre les animaux nuisibles	15
9.8	Lubrifiants	15
10.	Production	16
10.1	Prescriptions pour la production d'aliments médicamenteux	16
10.2	Directives régissant la production d'aliments médicamenteux.....	16
11.	Stockage, transport, étiquetage, livraison et remise	16
11.1	Remise d'aliments médicamenteux au détenteur d'animaux	17
12.	Système de documentation.....	18
12.1	Documentation.....	18
12.2	Gestion des documents	18
12.3	Traçabilité, bilan des masses	18
12.4	Echantillons de réserve	19
12.5	Réclamations et retraits de produits	19
13.	Contrôle de la qualité	19
13.1	Plan de contrôle de la qualité	19
13.2	Convention de sous-traitance des tâches de contrôle de la qualité	20
14.	Importation d'aliments médicamenteux d'un pays ayant institué un contrôle des médicaments reconnu par l'institut comme équivalent au sien.....	20
15.	Référence à des actes juridiques de l'Union européenne	20
16.	Modifications apportées par rapport à la version précédente	20
17.	Annexes.....	20

1. Objectif et champ d'application

Préambule

Il convient de s'assurer, lors de la fabrication et de la distribution d'aliments médicamenteux pour les animaux de rente, non seulement de la sécurité et de l'efficacité mais aussi de l'innocuité des produits d'origine animale destinés aux consommateurs.

S'appuyant sur la directive 90/167/CEE mentionnée dans l'annexe 1 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd ; RS 812.212.1) et par conséquent applicable en Suisse, la présente directive énonce les conditions que doivent remplir la fabrication soumise à autorisation et la distribution d'aliments médicamenteux en Suisse. L'expérience accumulée suite à l'entrée en vigueur de la première version de la directive en 2008 ainsi que les commentaires reçus depuis cette date des autorités d'exécution et des entreprises concernées ont été pris en compte dans le cadre d'une révision (version 2).

En application des articles 42 et 44 de l'ordonnance sur les aliments pour animaux (OSALA ; RS 916.307), les producteurs d'aliments pour animaux doivent disposer d'un système d'assurance-qualité et de procédures écrites, fondés sur les principes HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point, soit système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques). Les personnes concernées doivent être en mesure de démontrer à l'Office fédéral de l'agriculture (OFAG) qu'elles utilisent la procédure HACCP ou le guide de bonnes pratiques de la branche professionnelle concernée approuvé par ledit office. Par ailleurs, pour permettre au producteur d'aliments pour animaux qui fabrique et distribue des aliments médicamenteux d'intégrer les exigences de la législation sur les produits thérapeutiques dans son concept HACCP global, la présente directive est adossée à la systématique HACCP. C'est pourquoi, des renvois à la législation sur l'agriculture et sur les denrées alimentaires sont en outre faits à différents points ayant trait à la sécurité des aliments pour animaux et des denrées alimentaires. Enfin, la surveillance de la remise des aliments médicamenteux est assurée par les vétérinaires cantonaux.

Objectif

La présente directive vise d'une part à garantir le respect par les producteurs d'aliments pour animaux des Bonnes pratiques de fabrication et de distribution d'aliments médicamenteux, conformément à l'état actuel des sciences et des techniques, et d'autre part, à protéger les consommateurs de résidus indésirables de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires d'origine animale. C'est dans ce but que sont synthétisées les dispositions légales applicables en Suisse, les conditions fixées dans le droit sur les épizooties demeurant cependant réservées.

La présente directive doit également permettre de combler des lacunes qui se situent au niveau des interfaces avec les contrôles effectués par d'autres autorités.

Champ d'application

La présente directive s'adresse aux services d'inspection des cantons et vise à garantir une uniformisation de l'exécution des inspections au niveau national, comme le prévoit l'article 44 de l'OAMéd. Elle constitue en outre les bonnes pratiques sur lesquelles s'appuient les inspections prévues par le droit sur les produits thérapeutiques, qui sont effectuées par les services d'inspection des cantons et de Swissmedic.

2. Bases juridiques

La présente directive s'appuie sur les bases juridiques suivantes :

- Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPT_H ; RS 812.21)

- Articles 3 ss de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd, RS 812.212.1) et directive 90/167/CEE du Conseil, du 26 mars 1990, établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté, applicable en Suisse au titre de règles de Bonnes pratiques et fabrication et de distribution (BPF et BPD)
- Lignes directrices 94/C 63/03 de la Commission relatives aux bonnes pratiques de distribution des médicaments à usage humain
- Ordonnance sur les médicaments vétérinaires (OMédV ; RS 812.212.27)
- Ordonnance du DFI sur les substances étrangères et les composants dans les denrées alimentaires (OSEC ; RS 817.021.23)
- Ordonnance sur la production et la mise en circulation des aliments pour animaux (OSALA ; RS 916.307)
- Ordonnance du DEFR sur la production et la mise en circulation des aliments pour animaux, des additifs destinés à l'alimentation animale et des aliments diététiques pour animaux (OLALA ; RS 916.307.1)
- Aide-mémoire de Swissmedic « Exigences à remplir par les producteurs d'aliments pour animaux pour obtenir des autorisations d'exploitation » du 4 septembre 2006
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human, Q9 Quality Risk Management Q9

La présente directive est édictée sur la base de l'article 44 OAMéd.

3. Définitions et abréviations

Aliment médicamenteux = AM	Médicament vétérinaire prêt à l'emploi, constitué d'un prémélange médicamenteux mélangé à un aliment pour animaux ou à l'eau potable (art. 2, let. d OAMéd).
Aliment pour animaux	Les aliments pour animaux sont des substances ou des produits, y compris des additifs, transformés, partiellement transformés ou non transformés, destinés à l'alimentation par voie orale des animaux de rente ou des animaux de compagnie (définition selon l'art. 3, al. 1 de l'ordonnance sur les aliments pour animaux).
Agroscope	Station de recherche Agroscope: mène des activités de recherche qui vont de l'aliment pour animaux aux denrées alimentaires d'origine animale en passant par la production et la transformation. Elle est également l'organe officiel de contrôle des aliments pour animaux.
Autorisation spéciale	Autorisation délivrée par Swissmedic à une personne exerçant une profession médicale (en général, vétérinaire) en vue de l'importation d'un médicament non autorisé en Suisse et destiné au traitement d'un animal ou d'un cheptel donné (art. 20, al. 2 LPT, art. 36, al. 6 OAMéd en relation avec l'art. 7 OMédV).
Bilan des masses	Comparaison entre la quantité de produit ou de matière théoriquement et effectivement fabriquée, en tenant dûment compte des variations normales.
BPD (Bonnes Pratiques de Distribution ; Good Distribution Practice, GDP)	Les Bonnes pratiques de distribution garantissent le respect du niveau de qualité requis dans tout le réseau de distribution, de manière à ce que les caractéristiques de l'aliment médica-

	menteux et celles des prémélanges médicamenteux qu'il contient soient inchangées au moment de sa remise aux exploitants agricoles.
BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication ; Good Manufacturing Practice, GMP)	Les Bonnes pratiques de fabrication font partie intégrante de l'assurance-qualité, qui garantit que les produits sont toujours fabriqués et contrôlés conformément aux normes de qualité qui correspondent aux usages prévus et aux documents d'autorisation.
CCP (= Critical Control Point)	Un point de contrôle critique constitue, par rapport à la sécurité des aliments, un niveau déterminé auquel il est possible ou indispensable de prévenir, d'éliminer ou de ramener à un niveau acceptable un risque donné (conformément au <i>Codex Alimentarius</i>). On entend par point de contrôle critique une étape d'un processus faisant partie du procédé de fabrication qui, si elle n'est pas dûment gérée, peut entraîner une perte ou un écart significatif par rapport à l'état qui doit être atteint du point de vue de la qualité et de la sécurité.
Contamination	Introduction involontaire d'impuretés de nature chimique ou microbiologique ou de substances étrangères dans ou sur les matériaux de base, les produits intermédiaires et finis au cours de la production, du prélèvement d'échantillons, du conditionnement, du stockage ou du transport.
Contamination croisée	Contamination d'un nouveau produit lors d'un changement de produit par des composants individuels ou des mélanges préalablement présents dans l'installation et séparation d'une partie d'un mélange ou de composants individuels d'un lot industriel qui restent dans l'installation ou dans des éléments de l'installation sous forme de restes, de résidus, de collages, de croûtes, de dépôts dans des espaces morts, etc.
Contrôle de la qualité	Vérifications et tests effectués pour s'assurer du respect des spécifications.
Distribution	Le transfert ou la mise à disposition, rémunéré ou non, d'un produit thérapeutique, à l'exclusion de la remise (art. 4, let. e LPTh).
Effet indésirable (EI) d'un médicament	Toute réaction inattendue et / ou néfaste survenant après l'administration d'un médicament. Sont également considérés comme des EI : inefficacité des médicaments vétérinaires, y c. résistance aux antibiotiques ou antiparasitaires ; réactions d'hypersensibilité ; usage inapproprié de médicaments vétérinaires ; accoutumance/dépendance ; quantités de résidus trop importantes dans les denrées alimentaires après la fin du délai d'attente prescrit ; défauts de qualité ; écotoxicité ; effets indésirables survenant chez les personnes qui administrent les médicaments vétérinaires.
Fabrication	Couvre toutes les étapes de la production d'un aliment médicamenteux, de l'acquisition du prémélange médicamenteux au conditionnement du produit fini en passant par la préparation, le stockage et la livraison, ainsi que les contrôles de qualité et la libération des lots (art. 4, al. 1, let. c LPTh).

HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points – Système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques (selon le <i>Codex Alimentarius</i>).
Homogénéité	Uniformité, propriétés identiques, nature identique.
Libération de lot	Le responsable technique doit attester que le lot est conforme aux spécifications avant qu'il soit livré, c'est-à-dire libéré pour le commerce de gros ou sa remise. Le contrôle dont fait l'objet le produit fini doit inclure tous les facteurs pertinents, et en particulier l'assurance-qualité au cours de la production des aliments médicamenteux. Les tâches qui aboutissent à la libération du lot peuvent être déléguées, contrairement à la responsabilité de la libération du lot.
Lot	Toute quantité définie et homogène d'un matériau de base, d'un produit ou d'un article de conditionnement, obtenue en une seule opération ou en une série d'opérations.
Mise sur le marché	Distribution et remise de produits thérapeutiques (art. 4, let. d LPT _h).
Prémélanges médicamenteux = PM (ancienne désignation : concentrés médicamenteux)	Tout médicament vétérinaire composé de principes actifs et d'excipients, destiné à être ajouté aux aliments pour animaux ou à l'eau potable, ou à être administré directement à un groupe d'animaux (art. 2, al. a OAMéd).
Preuve de la qualification de procédés, méthodes et processus	Programme documenté qui garantit de manière quasi certaine qu'un processus donné, une méthode spécifique ou un système permet d'obtenir des résultats constants et conformes à des critères d'acceptation prédéterminés. Preuves que l'association des mesures de contrôle garantit que le niveau acceptable d'un risque identifié dans le produit fini n'est pas dépassé. Par ailleurs, en vertu des art. 42 et 44 de l'ordonnance sur les aliments pour animaux, les fabricants d'aliments pour animaux doivent disposer d'un système d'assurance-qualité et d'une procédure écrite fondée sur les principes HACCP qui puisse être considérée comme une exigence minimale par rapport à l'annexe 15 des BPF.
Stabilité	Résistance, solidité, durabilité.
Vérification	Confirmation par une preuve objective que les exigences et les prescriptions fixées sont remplies.
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use.
LPT _h	Loi sur les produits thérapeutiques, RS 812.21.
OAMéd	Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments, RS 812.212.1.
OEMéd	Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, RS 812.212.22.
OLALA	Ordonnance sur le Livre des aliments pour animaux, RS 916.307.1.
OSALA	Ordonnance sur les aliments pour animaux, RS 916.307.
OMédV	Ordonnance sur les médicaments vétérinaires, RS 812.212.27.

OSEC

Ordonnance sur les substances étrangères et les composants, RS 817.021.23.

4. Responsabilité

Le présent document doit servir d'instruction technique impérative pour les services d'inspection qui interviennent en application de l'article 60 LPT_h.

5. Conditions d'octroi d'une autorisation de fabriquer et de distribuer des aliments médicamenteux

En vertu de l'art. 3, al. 1 OAMéd, les conditions d'octroi d'une autorisation d'exploitation sont les suivantes :

- a) l'établissement est doté d'un système opérationnel d'assurance-qualité pharmaceutique prévoyant la participation active des membres de la direction et du personnel des services concernés ;
- b) chacun de ces services dispose en nombre suffisant de collaborateurs qualifiés et compétents pour les tâches qui leur incombent, de manière à répondre aux impératifs de l'assurance-qualité ;
- c) l'établissement dispose d'un responsable technique au sens de l'article 5 ;
- d) l'exploitation est organisée de manière appropriée ;
- e) l'établissement est conçu, structuré, entretenu et adapté régulièrement aux progrès techniques de manière à garantir la fiabilité de la fabrication des médicaments, et que les locaux et les équipements déterminants pour la qualité des médicaments ont fait l'objet d'une qualification ;
- f) l'établissement dispose d'un système de documentation comportant les instructions de travail, le descriptif des procédures et le compte rendu des principaux processus de la fabrication ;
- g) les procédés de fabrication, d'analyse et de contrôle sont validés ;
- h) le contrôle de la qualité est indépendant de la production ;
- i) les devoirs de diligence au sens de l'article 4 sont respectés.

Il convient également de s'assurer que

- la remise d'aliments médicamenteux ne se fait que sur ordonnance d'un vétérinaire (art. 24 LPT_h) ; tous les prémélanges médicamenteux autorisés sont par ailleurs soumis à ordonnance ;
- les prémélanges médicamenteux nécessaires à la fabrication d'aliments médicamenteux sont achetés auprès d'une entreprise titulaire d'une autorisation de faire le commerce de gros délivrée par Swissmedic ; le concept d'approvisionnement en médicaments « Fabrication-commerce de gros-commerce de détail » actuellement appliqué en Europe prévoit que les grossistes peuvent livrer les détaillants, ces derniers (pharmacies vétérinaires, vétérinaires dispensants et, dans une certaine mesure, les minoteries) pouvant les remettre aux utilisateurs finaux ;
- les fabricants ne remettent des aliments médicamenteux qu'en présence d'une ordonnance dûment établie sur une formule officielle ; il est interdit d'établir une ordonnance après coup ; les ordonnances ne peuvent en outre être exécutées qu'une seule fois, c'est-à-dire pour une seule livraison (art. 17. OMédV) ; la remise peut avoir lieu sur la base d'une copie par fax de l'ordonnance officielle, signée par le vétérinaire prescripteur, si l'entreprise dispose d'un système de contrôle garantissant la réception des originaux correspondants.

Autres conditions liées à la fabrication d'aliments médicamenteux

- L'établissement doit remplir les conditions liées à la fabrication d'aliments composés, conformément à l'ordonnance sur les aliments pour animaux, ce qui suppose, selon le type d'aliments pour animaux commercialisés, soit un enregistrement (art. 47 OSALA) soit un agrément de l'entreprise (art. 48 OSALA).
- Le vétérinaire est tenu de respecter les dispositions de la section 2 de l'OMédV concernant la prescription de médicaments vétérinaires aux animaux de rente.
- Le vétérinaire prescripteur doit utiliser pour les aliments médicamenteux la formule officielle d'ordonnance et y inscrire les instructions d'utilisation pour le traitement d'un groupe d'animaux par voie orale (art. 16 OMédV). L'original signé de la formule d'ordonnance doit être remis au fabricant de l'aliment médicamenteux. Le vétérinaire prescripteur en remet une copie au détenteur d'animaux et en conserve une pour lui. Enfin, une copie est adressée au vétérinaire cantonal.
- Les exploitants agricoles qui ajoutent des médicaments aux aliments pour animaux à l'aide de leurs propres installations techniques doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication délivrée par l'institut (art. 18 OMédV).
- En revanche, aucune autorisation de fabrication n'est requise pour les exploitants agricoles qui, pour leur propre cheptel, (art. 18 OMédV) :
 - ne fabriquent pas plus d'une ration journalière pour les animaux à traiter ;
 - pratiquent l'adjonction manuelle de médicaments vétérinaires à la ration (top dressing).

6. Système opérationnel d'assurance-qualité des aliments médicamenteux

Si un fabricant d'aliments pour animaux demande une autorisation de fabrication, il doit prouver, en application de l'art. 3, al. 1, let. a OAMéd, que :

l'établissement est doté d'un système opérationnel d'assurance-qualité pharmaceutique prévoyant la participation active des membres de la direction et du personnel des services concernés.

Par système opérationnel, on entend, d'une part, des installations agencées de manière à ce que l'homogénéité et la stabilité, de même que la prévention ou la minimisation des contaminations croisées des aliments médicamenteux fabriqués soient assurées et, d'autre part, l'existence de prescriptions d'assurance-qualité internes à l'exploitation (mise à jour des documents et consignation des modifications avec historique, formation et certification du personnel par exemple). Il est par ailleurs essentiel de corriger les erreurs et les déviations en prenant des mesures préventives et correctrices. Le système d'assurance-qualité peut se baser sur une analyse des risques s'appuyant elle-même sur le concept HACCP.

7. Organisation de l'exploitation / personnel

7.1 Personnel dûment qualifié et compétent en nombre suffisant

Si un fabricant d'aliments pour animaux dépose une demande d'autorisation d'exploitation auprès de Swissmedic, il doit démontrer en application de l'art. 3, al. 1, let. b OAMéd que :

chacun des services dispose en nombre suffisant de collaborateurs qualifiés et compétents pour les tâches qui leur incombent, de manière à répondre aux impératifs de l'assurance-qualité.

Un organigramme et des descriptions de poste précisant les qualifications de chacun (diplômes, expérience professionnelle) et les responsabilités du personnel d'encadrement doivent être établis. L'ensemble du personnel doit être clairement informé par écrit de ses fonctions, responsabilités et compétences, en particulier lors de chaque changement, de manière à ce que la qualité et la sécurité des aliments médicamenteux restent garanties. Le fabricant d'aliments pour

animaux doit en outre s'assurer que les règles des Bonnes pratiques de fabrication et de distribution des aliments médicamenteux sont connues et comprises des collaborateurs concernés et qu'ils les appliquent. La formation dispensée au personnel concernant le procédé de fabrication et le processus de distribution des aliments médicamenteux doit en outre être documentée. Enfin, le personnel doit être en mesure de donner des renseignements sur ces règles et d'expliquer comment elles sont appliquées.

7.2 Responsable technique (RT)

Si un fabricant d'aliments pour animaux dépose une demande d'autorisation auprès de Swissmedic, il doit démontrer en application de l'art. 3, al. 1, let. c OAMéd que :

l'établissement dispose d'un responsable technique au sens de l'art. 5 OAMéd. Le responsable technique exerce la surveillance technique directe de l'établissement et veille à ce que les médicaments soient fabriqués et distribués conformément aux règles des BPF et BPD.

Le fabricant d'aliments médicamenteux désigne un responsable technique qui connaît les dispositions de la LPTH, de l'OAMéd, de l'OMédV, de l'OSALA, de l'OLALA et de l'OSEC et qui remplit les exigences de l'article 5 de l'OAMéd.

Le tableau ci-dessous indique de quelle formation et de quelle expérience professionnelle le responsable technique doit justifier. Précisons que ces exigences ont une valeur indicative.

Formation requise	Expérience
Formation universitaire scientifique avec enseignements de chimie (p. ex. pharmacie, chimie)	1 année d'expérience dans le domaine des BPF*
Autre formation universitaire scientifique (p. ex. ing. en agronomie, biologie), technicien en aliments fourragers, vétérinaire	2 années d'expérience dans le domaine des BPF *
Formation professionnelle dans le domaine de la chimie ou de la pharmacie (p. ex. laborantin en chimie, droguiste dipl. ES)	3 années d'expérience dans le domaine des BPF *
Formation professionnelle dans le secteur agro-alimentaire (p. ex. minotier, technologue en denrées alimentaires)	4 années d'expérience dans le domaine des BPF *

* Dont 1 année d'expérience dans le domaine des BPF dans un secteur où des aliments médicamenteux sont fabriqués.

Les tâches qui incombent au responsable technique sont les suivantes :

- Il exerce la surveillance technique directe de l'établissement et veille en particulier à ce que les médicaments y soient manipulés de manière appropriée.
- Il doit pouvoir montrer quelles instructions techniques et disciplinaires il est habilité à donner à ses collaborateurs concernant le processus de fabrication et de distribution d'aliments médicamenteux, afin de mener à bien les tâches qui lui sont confiées ; ceci peut se faire sous forme d'un contrat, d'une description de poste, d'un cahier des charges ou d'un organigramme .
- Il doit avoir suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui sont les siennes et est personnellement responsable de la qualité de la fabrication et de la distribution des aliments médicamenteux ; il doit en particulier donner directement des instructions écrites ou orales aux collaborateurs qui sont sous ses ordres, leur proposer des formations, contrôler de manière suivie leur travail et pouvoir interrompre à tout moment la fabrication si cela s'avère nécessaire.
- Il connaît les procédés de fabrication des aliments médicamenteux.

- Il doit veiller à ce que les aliments médicamenteux soient conformes aux spécifications ; la prescription pour le traitement par voie orale d'un groupe d'animaux faite par un vétérinaire fait partie intégrante des spécifications.
- Il doit vérifier les instructions relatives à l'assurance-qualité des aliments médicamenteux et introduire les mesures appropriées pour garantir que les exigences spécifiques appliquées aux aliments médicamenteux, telles que l'homogénéité et la stabilité, sont bien remplies, même après que des changements importants ont été apportés aux procédés, aux installations, etc. ; il doit pour ce faire exercer une surveillance appropriée du système.

7.3 Annonce d'un effet indésirable d'un médicament

Les effets indésirables soupçonnés ou avérés de médicaments sont soumis à annonce obligatoire et doivent être signalés par le responsable technique ou le vétérinaire prescripteur à l'un des interlocuteurs indiqués dans l'annexe 3.

7.4 Organisation appropriée de l'exploitation

Si un fabricant d'aliments pour animaux dépose une demande d'autorisation auprès de Swiss-med, il doit démontrer, en application de l'art. 3, al. 1, let. d OAMéd, que :

l'exploitation est organisée de manière appropriée.

On considère que l'exploitation est organisée de manière appropriée dès lors que les tâches, compétences et responsabilités sont déterminées de manière à ce que des règles régissent le déroulement de la fabrication et de la distribution des aliments médicamenteux.

8. Locaux, équipements et nettoyage

Si un fabricant d'aliments pour animaux dépose une demande d'autorisation auprès de Swiss-med, il doit démontrer, en application de l'art. 3, al. 1, let. e OAMéd, que :

l'établissement est conçu, structuré et entretenu et adapté régulièrement aux progrès techniques, de manière à garantir la fiabilité de la fabrication des médicaments et que les locaux et les équipements déterminants pour la qualité des médicaments ont fait l'objet d'une qualification.

8.1 Locaux, équipements

L'annexe 11 de l'OLALA peut être considérée comme l'exigence minimale que doit remplir une exploitation pour être conforme à la directive BPF correspondante (chapitre 3). Le respect des exigences de l'annexe 11 garantit en outre que les matières premières servant à la fabrication des aliments médicamenteux (aliments pour animaux et additifs) sont conformes aux exigences légales.

8.2 Equipements de fabrication

Les équipements servant à la fabrication des aliments médicamenteux (depuis la réception des composants des aliments pour animaux et des prémélanges médicamenteux jusqu'à la livraison des aliments médicamenteux) sont conçus de manière à assurer une fabrication d'aliments médicamenteux homogènes et stables la plus exempte possible de contaminations et de contaminations croisées.

Aussi les équipements servant à la fabrication doivent-ils être faciles à nettoyer, à sécher et à entretenir. L'installation doit être conçue de manière à éviter toute erreur dans le déroulement de la production et à ne pas favoriser les dépôts pouvant entraîner des contaminations. Pour ce

faire, l'installation doit également permettre l'élimination de corps étrangers tels que des cailloux, des morceaux de métal, etc.

Pour minimiser les contaminations, il convient de respecter les prescriptions suivantes :

- Eviter tout espace mort dans l'installation ;
- Veiller à ce que les installations de stockage, de transport ou de mélange de micro-composants / prémélanges soient utilisées en fonction de leur capacité (éviter les sous-remplissages), afin d'éviter des dépôts trop importants sur les surfaces libres et de limiter le risque de contamination ;
- Définir et appliquer des règles de nettoyage et de rinçage des installations de fabrication ;
- Définir et respecter des classes de risques pour l'ordre de succession des produits sur la chaîne de production et de transport ;
- Vérifier l'aspiration (dépoussiérage) et éliminer les poussières dans les filtres ;
- Vérifier les cellules de dosage et les récipients intermédiaires et les vider entièrement. Il convient à cet égard de respecter les caractéristiques de vidange définies pour les silos ;
- Eviter les récipients d'alimentation en produits et de stockage surdimensionnés ;
- Définir des règles pour l'utilisation et le recyclage de restes, retours d'aliments et échantillons de réserve ;
- Documenter la destruction d'aliments médicamenteux.

Les règles internes à l'entreprise nécessaires pour ce faire doivent être consignées par écrit et leur application doit être démontrée.

En cas de risque élevé de contamination, il est nécessaire de définir des mesures complémentaires permettant de réduire au maximum le risque de contamination lors du procédé de fabrication. Ce risque est considéré comme élevé notamment dans les cas suivants :

- Livraison de produits en vrac, en raison du risque accru de contamination tout au long de la chaîne logistique (véhicules de transport, chargement, déchargement) ;
- Transport de prémélanges médicamenteux et d'aliments médicamenteux avec des systèmes mécaniques tels que des transporteurs à vis et des élévateurs.

Lors du remplacement ou de la modification des installations, il convient de prendre en compte les points suivants :

- Evitement des systèmes de transport pouvant être à l'origine de contaminations, tels que les systèmes de transport à vis et les élévateurs à chaîne à godets (p. ex. en raison des systèmes d'alimentation pneumatiques) ;
- Processus End-of-line : le prémélange médicamenteux n'est mélangé qu'à la fin du processus de fabrication. L'aliment médicamenteux est ensuite directement ensaché et chargé dans les véhicules de transport ;
- Introduction de micro-composants ou de prémélanges, dans la mesure du possible, directement dans le mélangeur principal ;
- Revêtement antiadhésif dans les mélangeurs.

8.3 Exigences en matière de preuve de la qualification des appareils et équipements

Il est nécessaire de démontrer que les appareils et équipements sont adaptés. Dans un premier temps, il convient d'identifier les appareils et équipements déterminants pour la qualité et de définir l'étendue de la preuve de la qualification de chaque appareil identifié. Cette première étape se fait sur la base d'une analyse des risques. L'adéquation entre le design et les exigences de l'utilisateur, l'installation correcte et conforme aux plans ainsi que le bon fonctionnement de chaque composant et de l'installation qu'ils forment doivent être contrôlés et documentés.

Il convient de respecter au moins les directives suivantes pour le contrôle de la qualification des appareils et des équipements :

- Description précise et documentée de l'installation ;
- Spécifications détaillées concernant le calibrage (périodique) et le contrôle de fonctionnement de tous les instruments de mesure ;
- Calibrage des instruments de mesure à l'aune d'un étalon identifiable ;
- Mode d'emploi et instructions de fabrication ;
- Contrôle du procédé de fabrication par preuve de l'homogénéité et du respect des prescriptions relatives à la contamination maximale tolérée.

Les contrôles de qualification et leurs résultats doivent être clairement consignés dans un procès-verbal. Les instruments de mesure pertinents pour la qualité doivent également être régulièrement calibrés une fois que la qualification a été prouvée.

Toutes les balances et tous les instruments de mesure utilisés pour la fabrication des aliments médicamenteux doivent être adaptés aux poids ou aux volumes à mesurer et leur précision doit être contrôlée régulièrement.

Tous les dispositifs de mélange utilisés pour la fabrication des aliments médicamenteux doivent être adaptés aux poids ou aux volumes à mesurer et doivent permettre de fabriquer des mélanges et dilutions homogènes adaptés.

9. Preuve de la qualification des procédés

Si un fabricant d'aliments pour animaux dépose une demande d'autorisation auprès de Swissmedic, il doit démontrer, en application de l'art. 3, al. 1, let. g OAMéd,

que les procédés de fabrication, d'analyse et de contrôle sont validés.

Il doit fournir la preuve que les locaux et installations ainsi que les procédés de fabrication, d'analyse et de nettoyage définis sont adaptés et garantissent de manière reproductible la qualité des aliments médicamenteux. La qualité reproductible doit satisfaire à des critères d'acceptation définis au préalable.

9.1 Test de qualification des processus

Il est judicieux d'intégrer le test de qualification de tous les processus « Fabrication et distribution d'aliments médicamenteux » dans le système HACCP à l'instar des procédés de fabrication des aliments pour animaux.

Le test de qualification doit être documenté. Il faut, dans un premier temps, identifier les étapes de fabrication déterminantes pour la qualité et définir la portée de la preuve de l'adéquation de chacune d'elles. Cette première étape se fait sur la base d'une analyse des risques, en utilisant de préférence le concept HACCP couramment utilisé dans l'industrie des aliments pour animaux. En outre, il faut décrire dans un plan les analyses à effectuer ainsi que les critères d'acceptation.

Les contrôles et leurs résultats doivent être clairement consignés dans un procès-verbal. Une fois les tests de qualification effectués, les résultats du contrôle des procédés de fabrication doivent être synthétisés dans un rapport. Une fois le test de qualification des procédés de fabrication terminé, les paramètres des processus pertinents pour la qualité doivent être dûment surveillés. La nécessité de procéder à une nouvelle vérification doit être évaluée périodiquement

ou si des modifications sont prévues. Enfin, cette évaluation ainsi que l'éventuel nouveau test de qualification du procédé de fabrication qui en découle doivent être documentés.

Liste (non exhaustive) de points fréquemment critiques dans les procédés de fabrication :

- Type d'aliments (pellets, farine, poudre de lait, teneur en matières grasses) ;
- Durée du mélange ;
- Degré de remplissage du mélangeur (p. ex. fabrication de 500 kg dans un mélangeur de 2 tonnes) ;
- Homogénéité ;
- Calibrage des instruments de mesure.

9.2 Analyse des risques selon le concept HACCP

Les exploitations qui fabriquent des aliments médicamenteux doivent, conformément aux exigences des BPF, effectuer une analyse des risques (point 1 de l'annexe 15 aux BPF). Le concept HACCP imposé par la législation sur les aliments pour animaux peut servir d'exigence minimale pour l'analyse des risques.

L'analyse des risques doit si possible inclure les points suivants :

- Déterminer les risques qui doivent être éliminés ou réduits de manière à devenir acceptables ;
- Déterminer les points de contrôle critiques à l'aune desquels on pourra faire la différence entre les valeurs acceptables ou non acceptables en vue de l'élimination ou de la réduction des risques identifiés ;
- Déterminer les points de contrôle critiques au niveau du (des) étape(s) du processus nécessitant un contrôle afin d'éviter un risque ou de le réduire à un niveau acceptable ;
- Déterminer les valeurs limites pour ces points de contrôle critiques à partir desquelles il sera possible de faire la différence entre les valeurs acceptables et non acceptables en vue de l'élimination ou de la réduction des risques identifiés ;
- Définir et effectuer des procédés de contrôle efficaces des points de contrôle critiques ;
- Déterminer des mesures correctives au cas où la surveillance mettrait en évidence qu'un point de contrôle critique n'est pas sous contrôle ;
- Définir des mesures de vérification visant à déterminer si les mesures sont complètes et efficaces ;
- Tenir des registres adaptés au type et à la taille de l'ensemble de l'exploitation afin de pouvoir démontrer que les mesures susmentionnées sont appliquées au niveau de la fabrication des aliments médicamenteux.

9.3 Détermination des points critiques

Les points critiques du procédé de fabrication et de distribution d'aliments médicamenteux peuvent être évalués comme suit :

- en appliquant la méthode HACCP, qui est décrite aussi dans le Guide de Bonnes Pratiques pour la Fabrication d'Aliments Composés ;
- en faisant un diagramme de la fabrication propre à l'entreprise : influence des locaux et des installations sur l'homogénéité et la stabilité ;
- en analysant les endroits où des contaminations peuvent se produire ;
- en rédigeant des instructions spécifiques à l'entreprise sur les différentes opérations de production ;
- en introduisant des mesures préventives techniques et organisationnelles propres à l'entreprise afin d'éviter les contaminations croisées et les erreurs.

9.4 Preuve de l'homogénéité et de la stabilité

L'homogénéité et la stabilité des aliments médicamenteux fabriqués doivent être attestées au moyen d'analyses expérimentales appropriées. Les résultats obtenus en laboratoire doivent être fiables et reproductibles, ce qui nécessite une validation des méthodes. Les tests effectués par les fabricants de prémélanges médicamenteux peuvent également servir de source d'informations complémentaire sur l'homogénéité et la stabilité. Pour que des prémélanges médicamenteux soient autorisés, il est nécessaire de prouver qu'ils peuvent être mélangés de manière homogène à la nourriture pour animaux. Des analyses doivent en outre démontrer que la durée de conservation des aliments médicamenteux fabriqués avec ces prémélanges médicamenteux est conforme aux spécifications. Pour démontrer la distribution homogène de prémélanges médicamenteux dans les aliments médicamenteux, il est possible de recourir à des substances marqueurs. Il faut toutefois alors montrer au préalable que les substances marqueurs font état d'un comportement similaire à celui des principes actifs pharmaceutiques.

La preuve de la stabilité doit dans tous les cas être apportée en utilisant un principe actif pharmaceutique, en s'appuyant le cas échéant sur les données de stabilité des aliments médicamenteux figurant dans le dossier d'AMM du prémélange médicamenteux. En présence de résultats hors spécifications, il convient toutefois d'effectuer des études de stabilité sur le principe actif, la spécification étant la teneur en prémélange médicamenteux par kg d'aliment figurant sur l'ordonnance vétérinaire.

Exigences relatives à l'homogénéité :

- Il convient de prélever au moins 10 échantillons représentatifs d'un lot. Le prélèvement doit être fait lors de la dernière étape du procédé de fabrication, avant le chargement ou l'ensachage.
- Dans tous les cas, 2 des échantillons doivent être analysés et si l'un de ces deux échantillons ou les deux présentent des valeurs inférieures à 80 % ou supérieures à 120 % de la valeur prescrite, les autres échantillons doivent aussi être analysés. La valeur moyenne de ces 10 échantillons doit se situer entre 90 et 110 % de la valeur prescrite. Les valeurs d'au moins 8 échantillons doivent se situer entre 85 et 115 % de la valeur moyenne et 2 échantillons au maximum peuvent se situer entre 75 et 125 % de la valeur moyenne.

9.5 Preuve du nettoyage

Il convient d'identifier tout d'abord les parties de l'installation où il pourrait rester des résidus de produit pouvant entraîner une contamination des produits subséquents (surfaces entrant en contact avec les produits) et de déterminer le type et la portée de la preuve de la présence de résidus. Le plan incluant toutes les analyses à réaliser doit être élaboré sur la base d'une analyse des risques. Pour apporter la preuve du nettoyage, il faut définir au préalable les critères d'acceptation des résidus autorisés après nettoyage. La preuve inclut la vérification de l'intégrité de l'installation pour détecter la présence de résidus de produit après contamination des parties de l'installation concernées par un produit « worst case » et nettoyage selon le processus à contrôler. La preuve de l'adéquation des processus de nettoyage doit être documentée de façon compréhensible. Les contrôles et leurs résultats doivent être clairement consignés dans un procès-verbal et synthétisés dans un rapport. L'efficacité du nettoyage doit être dûment surveillée, même une fois que le contrôle du processus de nettoyage est achevé. Quant à la nécessité de procéder à une nouvelle vérification, elle doit être évaluée régulièrement ou lorsque des changements sont prévus. L'évaluation ainsi que la nouvelle preuve de nettoyage qui peut en découler doivent être documentées. Si des lots de rinçage sont utilisés, ils doivent être définis et validés par rapport à leur efficacité de rinçage. Le lot de rinçage défini après la fabrication d'un aliment médicamenteux doit suivre toutes les étapes de la fabrication qui auraient pu être contaminées par le prémélange médicamenteux ou l'aliment médicamenteux concerné. Les lots

de rinçage ne doivent pas être mélangés à des aliments pour animaux et leur utilisation doit être définie par écrit et documentée.

Il est possible, pour apporter la preuve de l'adéquation d'un processus de nettoyage, d'utiliser des substances marqueurs, à condition que soient soumises des données établissant que les résultats obtenus avec ces marqueurs sont comparables à ceux du principe actif pharmaceutique.

Critères d'acceptation pour le nettoyage

Après la fabrication ou le transport d'un aliment médicamenteux, le nettoyage doit être effectué de manière à ce que, pour le lot suivant (aliments médicamenteux) fabriqué dans les mêmes locaux ou à l'aide de la même installation ou transporté dans le même camion-citerne ou dans le même récipient,

- l'installation ne contienne plus aucun résidu visible, et
- pas plus de 1/200 de la teneur en principe actif de médicament ayant été utilisé pour le lot d'aliment médicamenteux fabriqué ou transporté préalablement soit mis en évidence et
- chez les animaux qui ont ingéré ce produit, les valeurs seuils et de tolérance fixées dans l'OSEC pour les principes actifs concernés ne soient pas dépassées dans les produits d'origine animale.

Les dispositions de la législation sur les aliments pour animaux sont réservées.

9.6 Nettoyage et entretien

Le fabricant d'aliments médicamenteux doit s'assurer de l'entretien et du nettoyage systématiques et conformes à la planification des locaux et des installations de fabrication, de manière à ce que leur bon fonctionnement pendant les procédés de production soit assuré. Il convient d'établir des plannings pour que tous les locaux et toutes les installations de fabrication (même celles qui sont peu utilisées mais qui ont une influence directe sur la qualité du produit) soient régulièrement nettoyés et dûment entretenus. Les dates, le type (méthode) et le responsable du nettoyage et de l'entretien doivent être définis. Enfin, des documents écrits doivent prouver que toutes les opérations de nettoyage et d'entretien ont bien été effectuées.

9.7 Concept de lutte contre les animaux nuisibles

Le fabricant d'aliments médicamenteux doit mettre en œuvre un concept de lutte préventive contre les animaux nuisibles, qui englobe toute l'installation de production et tous les lieux de stockage. Si un contrat est signé avec une entreprise spécialisée dans la lutte contre les animaux nuisibles, il doit régler par écrit les points suivants : contrat avec l'entreprise spécialisée dans la lutte contre les animaux nuisibles, plan faisant apparaître les endroits et le type d'invasion d'animaux nuisibles, intervalles suffisamment courts (au min. 2 à 3 fois par an) entre deux contrôles effectués par l'entreprise mandatée et présentation des résultats du monitoring et mesures possibles en découlant. En cas de solution interne à l'entreprise, ces mêmes exigences s'appliquent et doivent être satisfaites.

Si une lutte directe contre des animaux nuisibles est nécessaire, le fabricant doit indiquer les renseignements suivants : date du traitement, moyen employé, quantité, animal nuisible concerné, lieu du traitement, produit traité, délai d'attente et signature de la personne qui a réalisé cette opération.

9.8 Lubrifiants

Dans tous les secteurs où une contamination des aliments médicamenteux par des lubrifiants minéraux ne peut être exclue avec certitude, il convient d'utiliser des lubrifiants compatibles

avec un usage dans le domaine alimentaire. L'introduction de mesures de prévention et de contrôle correspondantes doit être attestée par écrit.

10. Production

10.1 Prescriptions pour la production d'aliments médicamenteux

Les prescriptions suivantes s'appliquent à la fabrication d'aliments médicamenteux :

- Les prémélanges médicamenteux utilisés pour la fabrication d'aliments médicamenteux doivent avoir été autorisés en Suisse (art. 9 LPTh).
- Si aucun prémélange médicamenteux n'est autorisé en Suisse pour une indication précise, les personnes exerçant une profession médicale et titulaires d'une autorisation spéciale délivrée par Swissmedic peuvent importer une préparation autorisée dans un pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent à celui de la Suisse (art. 7 OMédV).
- Le fabricant d'aliments médicamenteux doit disposer d'une copie de l'autorisation spéciale délivrée pour l'importation du prémélange médicamenteux.
- La quantité de médicament contenue dans un aliment médicamenteux ne peut provenir que d'un seul prémélange médicamenteux (art. 2, let. d OAMéd) et celui-ci doit avoir été autorisé par Swissmedic pour l'utilisation prévue (art. 9, al. 1 LPTh).
- Les indications figurant dans l'information sur le médicament du prémélange médicamenteux doivent impérativement être respectées, en particulier les données sur la conservation après mélange du prémélange médicamenteux dans l'aliment pour animaux.
- La contamination croisée à partir de lots précédents d'aliments médicamenteux (restes, lots de fourrage utilisés pour le rinçage) n'est autorisée que lorsqu'on est en mesure de démontrer que le produit fini n'a subi aucun impact négatif (concentration, homogénéité et stabilité du principe actif), et lorsque la durée de conservation de l'aliment médicamenteux n'est pas dépassée.
- Les aliments médicamenteux périmés ne doivent pas être utilisés et doivent être éliminés comme il convient.

10.2 Directives régissant la production d'aliments médicamenteux

Des prescriptions de fabrication doivent être rédigées pour chacun des processus partiels. Font partie des processus opérationnels partiels de production :

- la réception, le nettoyage ;
- le stockage des matières premières, additifs et prémélanges médicamenteux ;
- la production en elle-même (mouture, dosage / pesée, mélange / homogénéisation, ensachage et étiquetage, stockage en vrac ou en sacs) des aliments médicamenteux ; les procédés supplémentaires propres à l'entreprise (p. ex. floconnage, aplatissage / pressage, expansion, extrusion, pelletage, traitement thermique (p. ex. bouclier thermique), ajout de composants liquides) doivent être intégrés dans les directives ;
- le chargement et le transport ;
- la livraison au client.

11. Stockage, transport, étiquetage, livraison et remise

Le stockage et le transport d'aliments médicamenteux doivent en particulier se faire de manière à ce qu'aucune confusion, contamination croisée et modification affectant la stabilité, l'homogénéité et la conservation ne puissent avoir lieu. Le fabricant d'aliments médicamenteux veille à ce que tous les sites de stockage soient conçus de manière à éviter toute condensation, impureté et contamination croisée.

Les aliments médicamenteux doivent être stockés à la température spécifiée dans l'information professionnelle sur le prémélange médicamenteux en question. La température doit être surveillée. Si l'information professionnelle sur le prémélange médicamenteux précise uniquement une température maximale, la limite minimale découle des exigences énoncées dans la législation sur les aliments médicamenteux. Les propriétés de l'aliment médicamenteux ne peuvent pas être altérées. Font partie des risques liés au stockage le gel et la formation de condensation notamment. Il est recommandé d'utiliser des entrepôts qui respectent les prescriptions de la Pharmacopée (à température ambiante, soit entre 15°C et 25°C).

Le transport doit par ailleurs se faire dans les mêmes conditions de température que le stockage. Les prémélanges médicamenteux et les aliments médicamenteux doivent être conservés dans des pièces séparées, prévues à cet effet et pouvant être fermées à clef. Les récipients contenant les aliments médicamenteux doivent en outre être hermétiquement fermés.

Tout prémélange médicamenteux non autorisé en Suisse et détenu à titre de stock doit être conservé avec une copie de l'autorisation spéciale sur laquelle devra figurer le nom de la personne exerçant une profession médicale qui en assume la responsabilité. Pour le conditionnement, il convient d'utiliser du matériel d'emballage qui empêche efficacement toute dissémination de l'aliment médicamenteux. Les aliments médicamenteux ne peuvent être mis sur le marché que dans des emballages ou des récipients fermés, de telle manière que la fermeture ou le plombage soient détériorés lors de l'ouverture et qu'ils ne puissent être réutilisés après ouverture (art. 5, al. 1 de la directive 90/167/CEE).

Si des véhicules-citernes ou des récipients analogues sont utilisés pour la mise sur le marché d'aliments médicamenteux en vrac, ils doivent être nettoyés avant toute réutilisation de manière à ce que les exigences relatives au nettoyage énoncées au point 10.2 soient remplies. Toute interaction ou contamination indésirable subséquente d'aliments pour animaux ou d'aliments médicamenteux doit être efficacement empêchée (art. 5, al. 2 de la directive 90/167/CEE). Les équipements de transport ne doivent en particulier plus présenter de résidus visibles après leur nettoyage. Enfin, des trappes d'entretien et de nettoyage doivent faciliter au maximum le contrôle visuel du nettoyage des installations.

Les emballages ou récipients doivent porter de manière visible la mention « Aliments médicamenteux » (art. 6, al. 1 de la directive 90/167/CEE) ainsi que les indications exigées à l'art. 15 de l'ordonnance sur les aliments pour animaux.

En cas de commerce de gros ou de livraison en vrac d'aliments médicamenteux, les indications énumérées à l'annexe 2 de la présente directive doivent apparaître sur les documents d'accompagnement. En cas de commerce de gros d'aliments médicamenteux, l'information sur le prémélange médicamenteux qui a servi à la fabrication de l'aliment médicamenteux doit être remise à l'acheteur.

11.1 Remise d'aliments médicamenteux au détenteur d'animaux

Une minoterie titulaire d'une autorisation de fabriquer des aliments médicamenteux peut remettre ces produits, même si elle n'est ni une pharmacie ni une pharmacie privée d'un vétérinaire dispensateur, et ce en application de l'art. 24, al. 2 LPT : « Les aliments médicamenteux pour animaux qui sont soumis à ordonnance peuvent aussi, sur ordonnance d'un médecin-vétérinaire, être remis par des personnes qui possèdent une autorisation d'ajouter des médicaments aux aliments pour animaux. »

Les vétérinaires cantonaux sont responsables de la surveillance de la remise d'aliments médicamenteux dans les minoteries ; la forme et le contenu de cette surveillance sont détaillés dans

la Directive technique de l'OSAV sur les inspections dans les commerces de détail (OMédV, art. 30, al. 1, let. a et b ; et alinéa 4).

12. Système de documentation

Le fabricant d'aliments médicamenteux garantit que, conformément à l'art. 3, al. 1, let. F OAMéd,

l'établissement est doté d'un système de documentation comportant les instructions de travail, le descriptif des procédures et le compte rendu des principaux processus de fabrication.

12.1 Documentation

Les fabricants d'aliments médicamenteux doivent disposer d'un système de documentation qui sert d'une part à identifier et à maîtriser les points critiques du procédé de fabrication et d'autre part à prouver que le plan de contrôle de la qualité est bien mis en œuvre et qu'il permet de démontrer que la fabrication des aliments médicamenteux se fait conformément aux exigences.

Toutes les pesées doivent être dûment visées dans le procès-verbal de fabrication et être vérifiées, par exemple au moyen d'un ticket imprimé par la balance ou en appliquant le principe du double contrôle (principe des « quatre yeux »).

12.2 Gestion des documents

Toutes les prescriptions écrites relatives à l'assurance-qualité des aliments médicamenteux doivent, de même que leurs modifications, être datées, approuvées et signées par le responsable technique.

Une liste des documents de référence doit être dressée et les points suivants concernant la gestion des documents doivent être réglés par écrit :

- Responsabilités quant à la conservation et à l'archivage des documents ;
- Lieu où sont conservés ou archivés les documents justificatifs ;
- Liste de distribution des documents.

Durée de conservation des justificatifs

Les documents écrits spécifiques aux lots d'aliments médicamenteux fabriqués et remis doivent être archivés, en vertu des art. 25 à 29 OMédV, au moins trois ans et en application des lignes directrices de l'UE en matière de BPF (PIC/S 4.8), pendant un an à compter de la date de péremption du produit. La durée de conservation la plus longue doit être appliquée.

12.3 Traçabilité, bilan des masses

Le responsable technique est tenu de garantir l'enregistrement dans ses livres de toutes les entrées et sorties de prémélanges médicamenteux et d'aliments médicamenteux (art. 4, al. 1, let. f de la directive 90/167/CEE).

En cas de remise à un exploitant agricole, doivent être consignés : la dénomination du prémélange médicamenteux (dénomination commerciale) et de l'aliment pour animaux, la quantité d'aliment médicamenteux avec la teneur en prémélange médicamenteux, la date de la remise, le nom et l'adresse du vétérinaire, du vétérinaire prescripteur ainsi que le numéro de l'ordonnance (art. 27 OMédV).

L'original de la prescription vétérinaire doit en outre être conservé avec les registres (art. 16, 25, 26, 27, 28 et 29 OMédV).

Par ailleurs, en cas d'utilisation d'un prémélange médicamenteux autorisé à l'étranger et importé par une personne exerçant une profession médicale après obtention d'une autorisation spéciale délivrée par Swissmedic, la formule officielle d'ordonnance et une copie de l'autorisation spéciale doivent être conservées dans la documentation.

Enfin, les registres doivent être tenus de manière à assurer la traçabilité des lots remis.

12.4 Echantillons de réserve

Les producteurs d'aliments pour animaux qui fabriquent des aliments médicamenteux doivent prélever, conserver et sceller une quantité suffisante d'échantillons de réserve de l'aliment médicamenteux, selon une procédure préétablie. Ces échantillons doivent également être étiquetés de manière à être facilement identifiables. Par ailleurs, pour autant que le procédé de fabrication le permette, des échantillons de réserve de l'aliment pour animaux doivent également être conservés de la même manière. Enfin, les échantillons de réserve doivent être stockés dans les mêmes conditions que les aliments médicamenteux.

Conformément à l'annexe 19, chiffre 3.1 du Guide des BPF de l'UE, les échantillons de réserve doivent être conservés jusqu'à ce qu'une année se soit écoulée après la date de péremption des aliments médicamenteux.

12.5 Réclamations et retraits de produits

Les fabricants d'aliments pour animaux qui fabriquent et commercialisent des aliments médicamenteux doivent systématiquement inscrire dans leurs registres et vérifier les réclamations. Il convient en outre de tenir compte à cet égard de l'obligation d'annoncer prévue à l'art. 35 OAMéd (cf. chiffre 7.3 et annexe 3 à la présente directive). Ils sont également tenus de mettre en œuvre un système de retrait rapide des produits, de consigner par écrit le sort des aliments médicamenteux rappelés et, le cas échéant, d'assurer leur destruction.

13. Contrôle de la qualité

Le fabricant d'aliments médicamenteux assure, conformément à l'art. 3, al. 1, let. h OAMéd, que

le contrôle de la qualité est indépendant de la production.

Dans le cadre d'un système d'assurance-qualité, les producteurs d'aliments pour animaux qui fabriquent des aliments médicamenteux doivent avoir accès à un laboratoire approprié.

13.1 Plan de contrôle de la qualité

Le plan et la portée des contrôles de routine sont basés sur l'analyse des risques, qui est elle-même fondée sur le système HACCP et sur une validation subséquente des processus. Le plan de contrôle de la qualité doit être établi par écrit, à l'avance.

Le plan de contrôle de la qualité doit régir en particulier le contrôle des points suivants :

- Mesures de gestion des processus, en particulier des points critiques ;
- Procédé et fréquence de prélèvement des échantillons ;
- Respect des spécifications, depuis le traitement des matières premières jusqu'aux produits finaux et définition de la gestion des écarts par rapport à ces spécifications.

13.2 Convention de sous-traitance des tâches de contrôle de la qualité

La fabrication et le contrôle faisant l'objet d'un contrat de sous-traitance doivent être précisément définis, convenus et contrôlés, afin d'éviter tout malentendu pouvant nuire à la qualité d'un produit ou d'un travail. Le sous-traitant et le donneur d'ouvrage doivent signer un contrat écrit qui définit clairement les tâches qui incombent à chaque partie.

Le contrat doit en outre faire clairement apparaître comment le responsable technique qui libère chaque lot en vue de sa commercialisation assume pleinement ses responsabilités.

Enfin, tout laboratoire chargé du contrôle de la qualité doit être habilité à analyser des médicaments.

14. Importation d'aliments médicamenteux d'un pays ayant institué un contrôle des médicaments reconnu par l'institut comme équivalent au sien

Les aliments médicamenteux peuvent être importés avec un certificat de conformité aux BPF s'ils ont été fabriqués avec un prémélange médicamenteux autorisé en Suisse.

L'importation d'aliments médicamenteux avec un prémélange médicamenteux non autorisé en Suisse suppose la détention d'une autorisation spéciale de Swissmedic. Celle-ci ne sera délivrée au médecin vétérinaire prescripteur qu'à condition qu'aucun prémélange médicamenteux comparable ne soit autorisé et disponible pour cette indication en Suisse (art. 7 OMédV).

15. Référence à des actes juridiques de l'Union européenne

La présente directive concrétise la directive 90/167/CEE du 26 mars 1990 établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté, qui, comme stipulé à l'annexe 1 OAMéd, s'applique au titre des règles des Bonnes pratiques de fabrication (BPF) en Suisse.

16. Modifications apportées par rapport à la version précédente

- Ch. 9.5: Critères d'acceptation pour le nettoyage: une mention indiquant que les dispositions de la législation sur les aliments pour animaux sont réservées
- Annexe 3: Changement du type de document de liste à aide-mémoire; modification des numéros de téléphone et de fax

17. Annexes

- Annexe 1: Aide-mémoire - Prescription et instructions d'utilisation
- Annexe 2: Aide-mémoire - Etiquetage des aliments médicamenteux destinés au commerce
- Annexe 3: Aide-mémoire - Annonce d'effets indésirables de médicaments