

21 Commentaires concernant les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments

Le chapitre suivant est publié à titre d'information

21.1	Commentaires concernant les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités	189	21.1.6	Contrôle de la qualité	198
21.1.A	Introduction	191	21.1.7	Fabrication en sous-traitance	199
21.1.B	Glossaire	191	21.1.8	Réclamations et retrait de produits	200
21.1.1	Gestion de la qualité	192	21.1.9	Auto-inspection	200
21.1.2	Personnel	193	21.1.10	Exemple de plan d'hygiène pour une fabrication non stérile (Annexe 1 aux Commentaires concernant les Règles BPF en petites quantités)	201
21.1.3	Locaux et équipements	194	21.1.11	Exemple de compte rendu de préparation galénique et de conditionnement (Annexe 2 aux Commentaires concernant les Règles BPF en petites quantités)	203
21.1.4	Documents	195			
21.1.5	Production	197			

12/21.01.00

21.1 Commentaires concernant les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités

Abréviations

BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP Good Manufacturing Practice)
DEQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament
LPTH	Loi sur les produits thérapeutiques, RS 812.21
OAMéd	Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments, RS 812.212.1
OMéd	Ordonnance sur les médicaments, RS 812.212.21
OPha	Ordonnance sur la pharmacopée, RS 812.211
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme
UE	Union européenne

Contexte et établissement des Règles

La fabrication des médicaments soumis à enregistrement est régie par l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd; RS 812.212.1) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP) industrielles de la Pharmaceutical Inspection Convention et du Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S) ou de l'Union européenne (UE).

Au moment de l'élaboration des «Règles de Bonnes Pratiques de fabrication de médicaments en petites quantités» de la Ph. Helv., la fabrication de médicaments non soumis à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et regroupés sous le terme faitier de «médicaments à formule», prévus par la LPTH aux art. 9, al. 2, let. a, let. b et let. c et c^{bis}, n'était régie par aucune règle de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Les présentes règles comblent cette lacune et mettent à disposition des autorités exécutives les normes de référence applicables.

Alors que l'OAMéd règle les exigences à l'égard des fabricants de médicaments soumis à autorisation, celles régissant la fabrication de médicaments à formule, non soumis à autorisation, sont énoncées dans la Ph. Helv. Selon l'art. 8 LPTH, la Pharmacopée s'applique d'une façon générale tant pour les médicaments soumis à enregistrement que pour ceux fabriqués selon une formule, qui en sont libérés. L'art. 1, al. 2 de l'Ordonnance sur la Pharmacopée (OPha) précise que la Pharmacopée contient également des prescriptions relatives à la fabrication de médicaments. Outre les Règles BPF, il convient d'observer également les règles pertinentes applicables énoncées en dehors du droit sur les produits thérapeutiques, telles que les prescriptions relatives à l'exercice de la profession ou celles sur la protection des travailleurs.

Les présentes règles ont été élaborées en tenant compte en particulier de la proportionnalité des exigences BPF s'appliquant avant tout aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens d'hôpital et

aux droguistes, sans porter toutefois préjudice à la protection de la santé publique.

La fabrication industrielle et la fabrication en petites quantités de médicaments sont par principe régies par les mêmes standards de qualité. Comme la fabrication est effectuée ou surveillée la plupart du temps directement par le responsable technique, la responsabilité que lui attribue ces règles est maximale.

Les Règles BPF proposées ici sont structurées de manière analogue aux guides BPF du PIC/S, respectivement de l'UE, pour la fabrication industrielle de médicaments, ce qui facilite les comparaisons horizontales.

A l'instar du «Guide PIC/S, respectivement de l'UE, des Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques», les présentes Règles BPF se subdivisent en 9 chapitres:

20.1.1 Gestion de la qualité

20.1.2 Personnel

20.1.3 Locaux et équipements

20.1.4 Documents

20.1.5 Production

20.1.6 Contrôle de la qualité

20.1.7 Fabrication en sous-traitance

20.1.8 Réclamations et retraits de produits

20.1.9 Auto-inspection

Chacun de ces chapitres 20.1.1 à 20.1.9 commence par une réflexion fondamentale sur la philosophie sous-jacente aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Les autres sous-chapitres détaillent les exigences concrètes auxquelles un établissement doit répondre pour la fabrication de médicaments à formule. L'étendue des chapitres dépend de leur importance par rapport à ce type de fabrication.

Les présentes Règles BPF s'appliquent aussi bien à la fabrication ad hoc qu'à la fabrication par lots. Elles sont donc liées au type de fabrication et non au lieu de fabrication. La fabrication ad hoc de médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a LPTH a lieu généralement dans les pharmacies publiques ou dans les pharmacies d'hôpitaux, tandis que la fabrication par lots peut être faite aussi dans les drogueries ou dans d'autres établissements titulaires d'une autorisation de fabriquer des médicaments à formule.

Pour la fabrication ad hoc, les exigences relatives à la documentation sont allégées. Cela concerne plus particulièrement les spécifications, les procédures et les comptes rendus de préparation et de conditionnement ainsi que les comptes rendus de contrôle (voir les explications données au chapitre 21.1.4 des présents Commentaires).

Par ailleurs, afin de souligner le caractère contraignant des présentes règles, la formulation «impérative» a été préférée à la formulation «potestative» généralement utilisée dans les guides analogues du PIC/S ou de l'UE.

Dans chacun de ses chapitres, les guides PIC/S, respectivement de l'UE, appliquent la formulation impérative aux principes, et la formulation potestative aux recommandations détaillées qui suivent, traduisant ainsi le fait que ces recommandations ne sont pas forcément applicables à tous les cas d'espèce ou qu'elles peuvent être remplacées par d'autres méthodes si celles-ci correspondent au niveau de qualité de la méthode recommandée. Il convient toutefois de relever que les recommandations des guides PIC/S, respectivement de l'UE, sont davantage détaillées que les «Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités» de la Ph. Helv.

Les présents Commentaires ont un caractère d'information et sont destinés à aider les utilisatrices et les utilisateurs.

Une première version des «Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités», publiée en septembre 2002, a été élaborée par le «Groupe de travail BPF» de la Commission fédérale de pharmacopée, sous la direction de Dr V. Eckert, président de cette commission jusqu'au 31.12.2000. Faisaient partie du groupe de travail: Dr V. Eckert (président), Mme A.-S. Fontannaz, Dr T. Gosdschan, Dr A. Kropf, M. Chr. Meier, Dr Chr. Repond, Mme le Dr R. Sievers-Frey, Mme S. Weber Brunner, Dr E. Schläfli (secrétaire scientifique, responsable des procès-verbaux).

Après une période probatoire de deux ans, les règles ont été revues en fonction des expériences collectées et adoptées en date du 21 avril 2005 par la Commission suisse de pharmacopée en vue de leur admission à la Ph. Helv. Elles sont entrées en vigueur le 1^{er} juillet 2005, dans le Supplément 9.4 de la Ph. Helv. Le groupe de travail était formé des membres suivants: Dr U. Salzmann (président), Dr St. Deuster, M. J. Frutig, Dr T. Gosdschan, Dr A. Kropf, M. Chr. Meier, Dr J.-B. Montandon, Dr Chr. Repond, M. M. Sonderegger, Dr S. Steiner et Dr E. Schläfli (secrétaire scientifique, responsable des procès-verbaux).

Du fait de l'entrée en vigueur de la 10^{ème} édition de la Ph. Helv. le 1^{er} juillet 2006, les exigences fondamentales des «Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités» ont été complétées par une annexe contenant des règles spécifiques relatives à la fabrication de médicaments cytostatiques en petites quantités ainsi que par les Commentaires qui s'y rapportent (chapitres 20.2 et 21.2).

Le 1^{er} avril 2008, le PIC/S a publié le «Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments» (document PIC/S PE 010), qui constitue les premières recommandations internationales pour la fabrication de médicaments en petites quantités. De nombreuses dispositions de la Ph. Helv. ont d'ailleurs été reprises lors de l'élaboration de ces recommandations.

Le 19 janvier 2011, le Comité des ministres du Conseil de l'Europe a recommandé aux Etats membres dans sa «Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients» d'édicter des bases légales pour que les médicaments concernés soient obligatoirement fabriqués selon les BPF du PIC/S (PIC/S Guide PE 010) ou selon des règles nationales comparables.

Suivant la recommandation de la Commission suisse de pharmacopée et s'appuyant sur la résolution précitée, Swissmedic a remis en place un groupe de travail «BPF Petites quantités» à qui il a demandé de comparer les présentes règles et les recommandations du PIC/S.

Ce groupe de travail était composé des membres suivants: Dr T. Gosdschan (président), M. M. Breitenmoser, Dr St. Deuster, Dr A. Kropf, Dr Th. Meister, Dr J.-B. Montandon, Dr M.-P. Müller, Dr Chr. Repond, Dr F. Sadeghipour, Dr S. Steiner et M. A. Ullius ainsi que Dr E. Schläfli et Mme P. Scognamiglio (secrétaire scientifique, responsable des procès-verbaux).

Lors de la révision, la plupart des exigences minimales énoncées jusqu'à présent dans la Ph. Helv. ont été conservées, complétées, si nécessaire et judicieux, par des éléments repris du guide PIC/S PE 010. Ont également été prises en considération les expériences collectées dans le cadre de l'application des règles de la Ph. Helv. entrées en vigueur en 2005.

Dans le cadre de la révision, des éléments relatifs à la gestion des risques ont également été intégrés dans le texte réglementaire, tels que la définition du terme «évaluation des risques» (chapitre 20.1.B), la définition du principe de l'évaluation des risques (chapitre 20.1.1.5) ainsi que des commentaires exhaustifs sur la réalisation de l'évaluation des risques (chapitre 21.1.1). Par ailleurs, un lien a été établi entre la preuve de la conformité et l'évaluation du risque au sens de l'Annexe 1b de l'OAMéd, qui résultait également de la résolution susmentionnée du Conseil de l'Europe (chapitre 20.1.5.4).

Dans plusieurs chapitres, les contenus des dispositions ont été complétés, clarifiés et/ou précisés, à l'instar de celles relatives à l'agencement des locaux et équipements (chapitres 20.1.3.2 et 20.1.3.7), à la surveillance des conditions de l'environnement de fabrication (chapitres 20.1.3.2 et 20.1.4.9), à la prévention du risque de contamination (chapitre 20.1.3.3), à l'utilisation de produits finis comme matières premières (chapitre 20.1.6.4), à la fabrication en sous-traitance (chapitre 20.1.7) ou à la gestion des problèmes de qualité (chapitre 20.1.8.2).

21.1.A Introduction

21.1.A.1 But

Le présent texte établit des Règles BPF adaptées au domaine de la fabrication en petites quantités, selon le principe de proportionnalité et d'adéquation, tout en garantissant la sécurité des médicaments et, partant, la protection de la santé publique.

Les présentes Règles BPF établissent les exigences pour la fabrication de manière échelonnée, en fonction des risques. Elles sont moindres pour les formules ad hoc et plus sévères pour la fabrication en petites séries.

21.1.A.2 Champ d'application

Les présentes «Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités» s'appliquent exclusivement aux «Médicaments selon l'art 9, al. 2, let. a LPT», aux «Médicaments selon l'art 9, al. 2, let. b LPT», aux «Médicaments selon l'art 9, al. 2, let. c LPT» et aux «Médicaments selon l'art 9, al. 2, let. c^{bis} LPT», qui ne sont pas soumis à une autorisation de mise sur le marché de Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques) et qui sont regroupés dans le droit des produits thérapeutiques sous le terme faitier de «médicaments à formule». Les présentes Règles BPF s'appliquent également aux médicaments fabriqués en sous-traitance selon l'art. 9, al. 2^{bis}.

Peuvent fabriquer de tels médicaments les pharmacies d'hôpital, les pharmacies publiques, les drogueries ainsi que les autres établissements possédant une autorisation de fabrication.

Il convient d'opérer une distinction entre la fabrication et la préparation de l'administration, y compris la préparation de l'administration de médicaments autorisés, qualifiée de reconstitution. La préparation de l'administration n'entre pas dans le champ d'application des règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités. Cela vaut même dans les cas où le respect de conditions aseptiques serait requis dans une information professionnelle pour la préparation de l'administration et si les mesures décrites dans l'annexe médicaments stériles pour le respect des conditions aseptiques seraient appropriées.

Il n'en demeure pas moins qu'il convient également lors de la préparation de l'administration de prendre au sens de l'art. 3 LPT toutes les mesures requises afin de ne pas mettre en danger la santé de l'être humain et des animaux. La résolution CM/Res(2016)2 du Conseil de l'Europe (consultable sur <https://www.edqm.eu/>) fournit des recommandations internationales pour la reconstitution de médicaments administrés par voie parentérale.

21.1.B Glossaire

La définition du terme «**appréciation du risque**» s'appuie sur la définition énoncée dans le guide ICH Q9 (Quality Risk Management) et sur le Guide des BPF du PIC/S et/ou sur celui de l'UE. De plus amples explications sont données dans le chapitre Gestion de la qualité.

La signification du terme **fabrication** s'appuie sur la définition de la LPT, selon laquelle la *fabrication* englobe toutes les étapes de production de produits thérapeutiques. Le résultat final d'une fabrication est le médicament sous une forme prête à l'emploi.

La **fabrication ad hoc** de médicaments est caractérisée par le fait qu'elle résulte d'une instruction thérapeutique pour un patient donné conduisant à la préparation d'un médicament destiné à être remis directement au client sans stockage intermédiaire. Par instruction thérapeutique on entend une prescription médicale, la recommandation d'un thérapeute reconnu ou la recommandation de l'établissement qui remet le médicament suite à un conseil. Demeurent réservées les dispositions légales concernant l'autorisation de pratique et de remise ainsi que les législations cantonales spécifiques.

La **fabrication par lots** se caractérise par une utilisation plus fréquente des médicaments concernés que ceux de fabrication ad hoc. Elle entraîne de ce fait une standardisation correspondante. Un tel médicament est fabriqué en avance et stocké sans que le futur patient ou animal auquel il est destiné ne soit connu au moment de la fabrication. Le cas échéant, tant l'identification spécifique de l'utilisateur que le conditionnement ne se font qu'au moment de la remise.

La fabrication par lots se situe donc entre la fabrication ad hoc et la fabrication industrielle en séries et en grandes quantités. Comme les médicaments fabriqués par lots sont destinés à être stockés un certain temps et qu'ils sont destinés à plusieurs patients ou animaux, ils sont soumis à des exigences de qualité plus élevées que les médicaments fabriqués ad hoc.

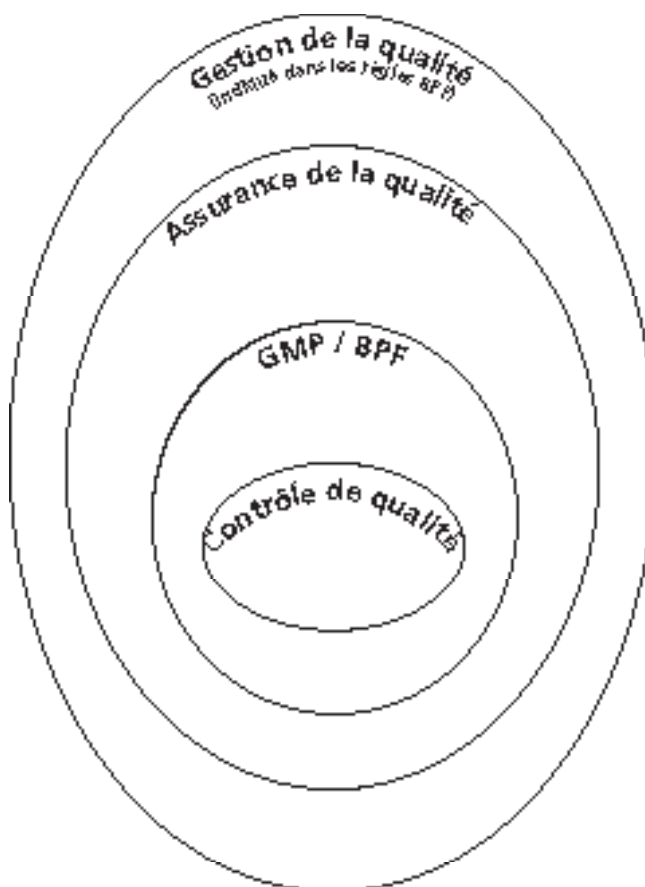
Si, après la fabrication et la libération, un médicament ne se trouve pas sous une forme administrable, des étapes de **préparation de l'administration** sont nécessaires. Celles-ci sont consécutives à la fabrication et sont donc à distinguer de la fabrication. S'agissant de médicaments autorisés, des étapes correspondantes sont effectuées conformément à l'information professionnelle ou à l'information destinée aux patients et sont qualifiées de **reconstitution**. Étant donné que le terme «reconstitution» n'est, selon l'usage international, applicable qu'aux médicaments autorisés, on fait la distinction entre les termes «préparation de l'administration» (en tant que terme général) et «reconstitution» (pour la préparation de l'administration de médicaments autorisés). La préparation de l'administration peut comprendre aussi bien des opérations simples telles que la dissolution, la dispersion ou la dilution, que des opérations complexes telles que la préparation aseptique d'un médicament stérile ou le marquage d'un produit radiopharmaceutique.

Dans les présentes règles, on introduit le terme de «**préparation galénique**» qui n'est pas utilisé dans le PIC/S respectivement l'UE. Dans ce contexte, ce terme sert à mieux délimiter les exigences relatives à la documentation pour la partie galénique de production et pour le conditionnement.

~~Le terme **reconstitution** se distingue de celui de fabrication. Il correspond à la reconstitution du médicament, telle que décrite dans l'information professionnelle, avant administration au patient. Chaque opération (par exemple stockage, préparation, conditionnement) se base sur des instructions concrètes, qui ont~~

été contrôlées et approuvées par Swissmedic. Les opérations qui sortent de ce cadre sont considérées comme une fabrication. La reconstitution n'est pas soumise au domaine d'application des présentes règles, cependant, selon l'article 3 de la LPT, toutes les mesures requises, afin de ne pas mettre en danger la santé de l'être humain et des animaux, doivent être prises aussi lors de la reconstitution.

21.1.1 Gestion de la qualité



Le système d'assurance-qualité englobe toutes les mesures liées aux Règles BPF visant à assurer la qualité requise pour les médicaments fabriqués en petites quantités. Le système peut tout à fait rester léger et pragmatique, surtout pour les petites entreprises et les procédures simples. Il s'agit de régler de façon claire les procédures et de documenter le travail effectué. Il s'agit de disposer en particulier de :

- descriptif des postes, respectivement des tâches (fixant également les responsabilités);
- procédures pour les travaux d'ordre général (par exemple hygiène, formation, manipulation, nettoyage et entretien des ustensiles, contrôles d'entrée, examen et libération des médicaments fabriqués);
- procédures selon les préparations et/ou groupes de préparations relatives à la fabrication et au contrôle (elles peuvent aussi être réduites au minimum, par exemple lors de la fabrication ad hoc, en ne comportant que des contrôles non destructeurs tels que pesées ou examens visuels);
- documents attestant l'activité (par exemple la documentation de formation, les feuilles de comptes rendus).

Les instructions et les documents attestant de la traçabilité doivent être clairs et adaptés à la pratique. Ils doivent être conservés de façon ordonnée avec une vision d'ensemble permettant de les retrouver facilement. On doit aussi pouvoir déterminer immédiatement quelles sont les instructions en vigueur et celles qui ne le sont plus. Le personnel concerné doit être formé aux instructions en vigueur.

21.1 Commentaires concernant les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités

Les instructions servent notamment à ne rien oublier lors des différentes étapes de la fabrication. Documenter les activités sert d'une part à assurer leur sécurité, d'autre part à disposer d'éléments d'évaluation au cas où les médicaments préparés présenteraient un problème quelconque. Dans un tel cas, cette documentation pourrait innocenter l'opérateur qui pourrait démontrer que toutes les mesures de précaution ont été observées.

Pour qu'un système d'assurance-qualité fonctionne bien, il faut que tout le personnel en comprenne le sens, qu'il ne soit pas perçu comme une chicane administrative, mais bien comme une mesure destinée à assurer la qualité des médicaments dans l'intérêt des patients.

Le bon fonctionnement d'un système d'assurance-qualité doit régulièrement faire l'objet de contrôles internes (auto-inspections).

Le contrôle de qualité fait partie des Règles BPF. Grâce à ce contrôle, l'établissement responsable garantit que les contrôles prévus ont été effectués, que les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les produits finis répondent aux exigences de qualité et qu'ils ont été libérés pour la fabrication.

Appréciation du risque

Le but premier de l'assurance de la qualité est de garantir la qualité requise pour les produits, ce qui implique de s'assurer que les dangers potentiels sont identifiés et que le risque qui leur est inhérent est évalué individuellement pour chaque produit. C'est sur la base de cette appréciation du risque qu'il est décidé si des mesures doivent être prises pour réduire le risque au point que le risque résiduel peut être accepté, le cas échéant en l'accompagnant de mesures de communication (p. ex. remise d'une information destinée aux patients où sont énumérés les effets indésirables ou mention du fait qu'il s'agit d'une émulsion qui se sépare en deux phases pendant le stockage et qu'il faut agiter avant usage).

L'identification des dangers potentiels pour la qualité des produits, l'appréciation du risque qui en découle ainsi que la définition des actions correctives pour réduire les risques requièrent des connaissances approfondies et doivent donc être faites par une personne qualifiée et expérimentée.

La portée des appréciations de risque peut varier, et aller d'une appréciation ad hoc et non documentée de la situation à une enquête systématique, par exemple pour certaines formes pharmaceutiques, sur la base de laquelle est défini un concept de qualification et de validation.

Le principe de l'appréciation du risque peut être appliqué de manière universelle (dans le domaine des médicaments, par exemple, on peut l'utiliser aussi pour apprécier les risques encourus par le personnel qui manipule des substances dangereuses pour la santé). Les présents Commentaires se limitent à l'observation des dangers potentiels pour la qualité d'un médicament qui peuvent résulter de sa fabrication et entraîner des dangers potentiels pour les patients traités avec le médicament considéré.

Les risques qui découlent de dangers potentiels pour un produit donné sont évalués à l'aune des trois critères suivants:

- a) La probabilité de survenue d'un possible incident;
Question: A quelle fréquence l'incident pourrait-il survenir?
- b) Les conséquences d'un possible incident (risque pour la santé)
Question: quelle serait la gravité des conséquences, p. ex. sur la santé d'un patient si l'incident survenait?

- c) La probabilité de découvrir de possibles incidents.

Question: l'incident pourrait-il être décelé avant qu'il n'ait de conséquences dommageables?

Exemples de risques à identifier:

- Pesée erronée (risque de mauvais dosage)
- Confusion entre des matières premières utilisées (risques d'effets indésirables et inattendus)
- Trop faible concentration en un principe actif non dissout (risque de mauvais dosage)
- Risque élevé de développement de germes (risque de développement de germes)
- Stockage ou utilisation sur une longue période (risque de dégradation chimique ou de développement de germes)
- Type d'infrastructure/de locaux de fabrication des produits (risque de contamination en cas d'environnement de travail non contrôlé)
- Mauvaise technique de travail (risque de confusions ou de contamination)
- quantités produites (risque de mettre en danger la santé d'un grand nombre de patients en raison d'une utilisation à grande échelle)
- Type de produit fabriqué et voie d'administration, par exemple préparations stériles pour injection intraveineuse (risque de conséquences systémiques en cas de contamination microbiologique)
- Absence ou manque de mécanismes de surveillance ou de contrôle, par exemple, en cours et à la fin de la fabrication (risque de ne pas déceler des erreurs ou des manquements).

Pour de plus amples informations sur la réalisation des évaluations des risques, nous vous renvoyons au guide ICH Q9 (Quality Risk Management) et à la Partie III du Guide des BPF (document PIC/S PE 009).

Enfin, le principe des appréciations du risque est énoncé dans le chapitre «Gestion de la qualité» des présentes Règles BPF. Les appréciations du risque sont particulièrement importantes, par exemple pour l'utilisation ou l'aménagement des locaux servant à la fabrication de produits qui peuvent présenter un danger pour la santé (cf. chapitre 20.1.3.3), pour la détermination de l'ampleur de la preuve de la conformité des installations, locaux, équipements ou procédés de fabrication (cf. chapitre 20.1.5.4 Preuve de la conformité), pour le retraitement ou la récupération de produits non conformes aux spécifications (cf. chapitre 20.1.5.9) ou pour la détermination de la portée des analyses (cf. chapitre 20.1.6.2).

12/21.01.02

21.1.2 Personnel

Un personnel qualifié maintient et développe le système d'assurance-qualité. Pour que le personnel s'engage dans le système, certaines conditions sont essentielles: les qualifications professionnelles, l'expérience professionnelle, la maîtrise des processus à effectuer et de la gestion de la qualité, ainsi que la formation continue.

Le personnel qualifié est dirigé par un responsable technique, tel qu'il est désigné dans les Règles BPF de médicaments en petites quantités. Dans un établissement autorisé à fabriquer des médicaments par lots ou ad hoc, le responsable technique est le garant de l'application des Règles BPF. Il peut déléguer une partie de ses activités à des personnes disposant des qualifications nécessaires. Les responsabilités doivent être établies dans des cahiers des charges.

Lors de la libération d'un médicament fabriqué selon une formule, il convient de respecter les dispositions cantonales en vigueur relatives aux exigences et aux compétences pour la remise. Globalement, seul le responsable technique peut donc prendre la responsabilité de libérer les produits. La délégation de cette compétence ne peut se faire qu'à une personne qu'il aura lui-même désignée et qui est au bénéfice d'une autorisation de pratique valable dans le canton concerné.

En cas de délégation d'activités de fabrication, les mesures appropriées doivent être prises (par exemple contrôles de pesées, documentation de la fabrication) permettant de contrôler le bon déroulement de la fabrication au moment de la libération du médicament.

Il est capital de sensibiliser le personnel au problème de l'hygiène et à son importance fondamentale pour l'assurance-qualité. Dans ce domaine, l'instruction et la formation continue constituent des éléments extrêmement importants de l'assurance-qualité. Les mesures d'hygiène spécifiques à l'établissement méritent une attention particulière. A la différence des guides PIC/S respectivement de l'UE, les nouveaux employés ne sont pas soumis à un examen médical d'entrée, parce que cette mesure n'est pas considérée comme usuelle pour la fabrication ad hoc et par lots. Il incombe à chaque personne qualifiée de prendre les mesures de protection qui s'imposent pour éviter toute contamination du médicament durant la fabrication (par exemple: pharmacien présentant des symptômes de grippe et devant préparer une formule magistrale pour répondre à un besoin urgent de médication).

Hygiène du personnel

Les procédés de fabrication doivent être conçus de manière à ce que le médicament fabriqué soit conforme aux exigences de la Ph. Eur. sur la qualité microbiologique des produits pharmaceutiques.

Il convient de prendre en compte en particulier les chapitres généraux «2.6.1 Stérilité» et «5.1.4 Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles» et «5.1.8 Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral» de la Ph. Eur.

Des instructions appropriées relatives à l'hygiène doivent être définies afin de minimiser le risque de contamination par le personnel. La fabrication de médicaments stériles est soumise à des règles plus sévères que la fabrication de médicaments non-stériles.

Dans la mesure du possible, il convient de changer les vêtements de travail lors du passage de la zone de production dans d'autres zones, et vice et versa.

On trouvera en Annexe 1 (voir chapitre 21.1.10) aux présents commentaires un exemple de plan d'hygiène pour le personnel sous forme de table.

Il est interdit de fumer dans les locaux de production de la pharmacie ou de la droguerie.

Au cas où l'on mange et boit dans une zone de production, ces zones doivent être nettoyées de façon appropriée avant et après la production de médicaments (campagnes de production).

12/21.01.03

21.1.3 Locaux et équipements

En raison du risque de contamination croisée et de contact avec des impuretés, la zone consacrée à la fabrication doit être autant que possible séparée des autres zones.

Etant donné que l'exigence stricte de disposer d'un local entièrement séparé dans les pharmacies publiques, les drogueries et les hôpitaux nécessiterait dans la plupart des cas un effort financier disproportionné, l'exigence minimale est donc qu'une zone séparée de celles accessibles au public soit affectée à la fabrication. Cette zone doit être conçue de manière à ce que la taille du local et de son équipement ainsi que des procédés de travail adéquats minimisent le risque d'erreurs.

La fabrication de médicaments susceptibles de représenter un risque pour la santé constitue un cas particulier. Elle doit en principe avoir lieu dans des locaux dédiés. A titre exceptionnel et pour autant qu'une appréciation du risque ait été faite et que des mesures de précaution ciblées visant à éviter les contaminations aient été prises (par exemple, processus les plus fermés possibles et nettoyage approfondi après la fabrication), on peut envisager de produire par campagnes, c'est-à-dire dans les mêmes locaux mais à des périodes différentes.

Les recommandations suivantes concernant la zone de production sont à prendre en compte lors de créations ou de transformations: la zone de production devrait se trouver dans une zone clairement délimitée, de préférence séparé et qui puisse être fermé à clef. Il est recommandé de doter la zone d'une aération et/ ou d'une hotte (chapelle). Les surfaces de travail, murs et sols devraient être dans la mesure du possible sans joints et faciles à nettoyer. Les installations de nettoyage (par exemple le lavabo pour le lavage des mains et l'évier pour le nettoyage des matériels) devraient être clairement séparés de la surface de travail. La vaisselle en verre et les autres ustensiles devraient être entreposés dans des armoires fermant à clef.

D'une façon générale, les personnes non autorisées n'ont pas accès à la zone de fabrication. Les présentes Règles BPF ne le mentionnent donc pas de manière explicite.

Les animaux ne sont pas tolérés dans les locaux. On ne peut toutefois exclure absolument leur présence lorsque la zone de fabrication n'est pas entièrement séparée des autres locaux de la pharmacie publique, de la droguerie ou de la pharmacie d'hôpital. En revanche, des précautions s'imposent pour éviter que les animaux puissent s'introduire dans la zone réservée pendant le processus de fabrication. Ces mesures consistent par exemple à fermer les fenêtres pour empêcher les insectes d'entrer ou à couvrir les récipients ouverts lorsque la fabrication est interrompue.

Etant donné que les Règles BPF ne prescrivent pas de local séparé, mais seulement une zone séparée, il serait exagéré d'exiger qu'il soit climatisé. Au demeurant, un produit ne reste pas longtemps dans la zone de fabrication. En revanche, la température doit absolument être appropriée dans la zone de stockage, là où le médicament fabriqué est destiné à rester plus longtemps. Si la qualité du matériel ou du produit exige des conditions de conservation particulières, il convient de s'assurer qu'elles sont strictement respectées. Ainsi, lorsqu'une conservation au réfrigérateur s'impose, le respect de la température de stockage exigée doit être surveillé. Pour ce faire, il est recommandé d'utiliser un thermomètre indiquant les minima et maxima pour le contrôle de la température. On peut aussi envisager l'utilisation d'un appareil de mesure qui enregistre les températures mesurées et permet une lecture et une analyse des valeurs assistée par ordinateur. Dans ce cas, il est important de fixer les règles de lecture et d'ana-

lyse des données, de manière à ce que les écarts par rapport aux températures de stockage exigées soient détectés et que les mesures idoines puissent être prises.

La zone de fabrication doit être au minimum propre, sèche et bien éclairée.

Pour des raisons d'hygiène, les toilettes ne doivent pas être directement en liaison avec la zone de fabrication.

Ces dispositions doivent être appliquées directement lors de modifications ou rénovations des locaux. Il faut par contre prévoir une adaptation à plus long terme s'agissant de locaux maintenus en l'état.

Le nettoyage des équipements utilisés pour la fabrication n'est pas décrit dans le détail. Lors de l'acquisition d'un appareil ou de tout autre équipement, il est recommandé de veiller à ce qu'il soit facile à nettoyer.

Une fabrication conforme aux règles et quantitativement correcte nécessite un fonctionnement fiable et irréprochable des instruments de mesure, de pesée et de contrôle. Ceci revêt une importance particulière lorsque les contrôles analytiques sont réduits, comme par exemple dans la fabrication ad hoc.

C'est pourquoi les instruments de mesure, de pesée et de contrôle doivent être régulièrement calibrés par des mesures répétées couvrant tout le processus de travail. Les moyens de mesures utilisés doivent correspondre à un standard reconnu au plan national ou international.

Afin de réduire le risque de travailler à son insu avec un équipement défectueux pendant un certain temps, ce qui nuirait à la qualité des médicaments fabriqués, le fonctionnement des instruments de mesure, de pesée et de contrôle doit être régulièrement contrôlé entre les étalonnages. Une appréciation du risque servira de base pour établir la fréquence et l'importance des contrôles de fonctionnement. Les ustensiles critiques doivent être contrôlés plus fréquemment, ceux qui sont réputés moins critiques ou fiables seront contrôlés moins souvent.

C'est ainsi par exemple qu'il est recommandé de contrôler les balances – à part le contrôle (par exemple annuel) de l'étalonnage- avant chaque pesée pour vérifier leur horizontalité et leur propreté. En outre, leur fonctionnement devrait être vérifié après chaque manipulation susceptible de le modifier (par exemple après un nettoyage approfondi nécessitant d'enlever le plateau de pesage), en utilisant un poids étalon.

12/21.01.04

21.1.4 Documents

Principe

La documentation doit être disponible sous forme écrite ou électronique. Elle comprend aussi bien les descriptifs des opérations de fabrication que les documents de traçabilité permettant d'établir que les médicaments fabriqués en petites quantités l'ont été avec toute la qualité requise. La documentation doit être formulée de manière claire afin d'éviter toute erreur d'opération et de permettre la reconstitution des opérations effectuées.

Dans le cas des Règles BPF de portée non générale, la formulation restrictive est particulièrement mise en évidence par le syntagme «le cas échéant» dans le texte.

Font partie des documents au sens des présentes Règles BPF les pièces suivantes:

- les spécifications;
- les instructions de préparation galénique et de conditionnement;
- les comptes rendus (dossier de fabrication, dossier de conditionnement, comptes rendus de contrôle);
- les procédures et autres documents complémentaires.

D'une façon générale, la documentation doit permettre de reconstituer sans discontinuité toutes les opérations de la fabrication d'un médicament en petites quantités.

Spécifications

Les spécifications définissent la qualité requise des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires et des produits finis. Elles comprennent également des prescriptions de prélèvement et d'analyse d'échantillons, étant donné qu'il faut contrôler si les exigences de qualité sont pleinement respectées et si toutes les conditions de libération sont réunies.

Comme la fabrication ad hoc n'exige généralement pas de contrôle analytique de produits intermédiaires ou du produit fini, ceux-ci ne nécessitent pas de spécifications.

Lorsque toutes ces conditions sont réunies, la libération fait l'objet d'une décision qui en précise la durée de validité. A cet égard, on distingue les termes suivantes:

- la durée de validité (pour les matières premières et les articles de conditionnement; prolongation en général possible moyennant un examen de contrôle);
- la date de péremption (pour les produits intermédiaires et les produits finis; aucune prolongation possible).

Les matières premières et les articles de conditionnement doivent satisfaire aux exigences de la Pharmacopée, (voir article 8 LPh). On indiquera dans chaque cas les spécifications déterminantes pour la qualité des matières premières.

Instructions de préparation galénique et de conditionnement

Dans le cas de la fabrication ad hoc, l'ordonnance médicale, un ordre thérapeutique analogue ou une référence à la littérature

ainsi que la recommandation thérapeutique du lieu de remise tiennent lieu à la fois d'instruction de préparations galénique et de conditionnement. Il convient de respecter les règles de l'art courantes. Dans le cas de la fabrication par lots, toutes les instructions relatives à la préparation galénique et au conditionnement (y c. les contrôles à effectuer pendant la fabrication et les limites à respecter), du nom du produit à son stockage, doivent être consignées par écrit ou sur support électronique. Il est recommandé de procéder de la même manière pour la fabrication ad hoc répétitive.

Sont par exemple reconnues comme instructions de fabrication les monographies de préparations ou les monographies figurant dans un formulaire reconnu.

Compte rendu de préparation galénique, de conditionnement et d'analyse

Fondamentalement, chaque fabrication doit faire l'objet d'un compte rendu de préparation galénique et de conditionnement. Tant la fabrication ad hoc que la fabrication par lots sont à documenter de sorte à pouvoir les reproduire.

Pour des raisons de traçabilité, les numéros de lot des matières premières doivent être inscrits sur le compte rendu tant pour la fabrication ad hoc que pour la fabrication par lots. C'est la seule façon de pouvoir donner suite à une éventuelle réclamation.

Si des étiquettes sont mises à disposition à l'avance, le compte rendu de conditionnement doit inclure une réconciliation entre les étiquettes mises à disposition pour la préparation et celles utilisées ou détruites, afin de vérifier si elles ont été utilisées conformément aux instructions. Cette obligation permet, en outre, d'opérer un contrôle additionnel de fabrication en comparant le nombre d'emballages produits avec celui des étiquettes préparées à l'avance. Une différence permet de détecter une éventuelle erreur de pesée en cours de fabrication.

L'inscription au registre des ordonnances exigée par la loi tient lieu de compte rendu de préparation galénique et de conditionnement pour autant qu'elle remplisse les exigences de traçabilité définies. Cela s'applique par analogie aux autres ordres thérapeutiques.

Comme la fabrication ad hoc ne nécessite pas de contrôle des produits intermédiaires et finis, elle ne fait pas l'objet d'un compte rendu d'analyse.

On trouvera en Annexe 2 (voir chapitre 21.1.11) un exemple de compte rendu de préparation galénique et de conditionnement.

Modifications des données inscrites dans les documents

En cas de modification, le texte original doit être biffé de manière à en permettre encore la lecture. Chaque modification sera en outre signée, datée et justifiée par l'exécutant. Il est ainsi plus aisé de retracer l'historique des modifications.

Procédures et documents complémentaires

Les documents traités dans ce chapitre viennent compléter les documents mentionnés plus haut, spécifiques à chaque produit. Ils concernent la fabrication de plusieurs produits et décrivent par exemple la gestion des marchandises, l'entretien et le nettoyage d'appareils servant à la fabrication, ou la vérification des médicaments.

Gestion des marchandises

12/21.01.05

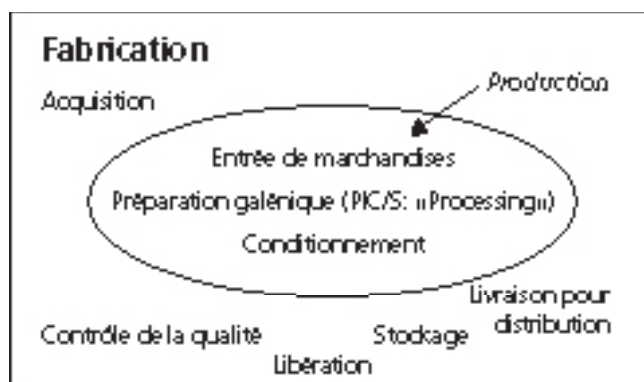
Les entrées et les sorties de marchandises doivent être documentées.

Toutefois, à la différence des Règles BPF applicables à la fabrication industrielle, il n'est pas nécessaire d'établir une telle procédure pour le prélèvement d'échantillons. L'établissement d'une telle documentation, même partielle, est toutefois recommandé dans certains cas (par exemple, pour les récipients de stockage d'une certaine taille).

Pour autant qu'il comporte toutes les données nécessaires ainsi que le contrôle d'entrée (visa et date), le bulletin de livraison suffit pour documenter les entrées de marchandises.

21.1.5 Production

Le terme «fabrication» est beaucoup plus large que le terme de «production» :



Le terme «production» englobe tous les processus de production au sens étroit, de la réception des matières premières au conditionnement.

La production elle-même peut être effectuée par du personnel formé à cet effet. La surveillance technique de la production incombe toutefois au responsable technique. Surveillance technique ne signifie pas qu'il doive être physiquement présent durant toute la production. Mais il endosse l'entière responsabilité du processus de fabrication et doit veiller à ce que celui-ci s'effectue de manière fiable et irréprochable, et que le médicament fabriqué réponde aux critères de qualité requis. Les étapes critiques d'élaboration doivent toujours être effectuées directement par le responsable technique ou par une personne qu'il a désignée ou à tout le moins sous contrôle direct (principe des «quat'z'yeux» ou «deux paires d'yeux valent mieux qu'une»). Si le responsable technique délègue certaines activités à certaines personnes, il doit veiller à ce que celles-ci disposent des qualifications correspondantes (par exemple en employant un professionnel ayant des connaissances en BPF comme chef de production). Le cahier des charges, les compétences et devoirs qui en découlent doivent être décrits dans le cadre du système d'assurance-qualité. Dans tous les cas, le responsable technique endosse l'entière responsabilité du médicament jusqu'à la fin du processus.

Outre les règles relatives aux responsabilités, la conception organisationnelle et technique des opérations de production contribue elle aussi significativement à éviter les erreurs. Ainsi, il est par exemple possible d'imprimer les valeurs de pesée des matières premières pour les faire vérifier par une deuxième personne, de contrôler le contenu des récipients de matières premières au moyen du code-barres ou d'indiquer par une signalétique appropriée que tel local ou tel équipement est prêt à être utilisé.

Preuve de la conformité

Le principe de l'assurance-qualité consiste à intégrer la qualité durant les processus d'élaboration. Cette mesure complète ainsi judicieusement les contrôles effectués durant et après la fabrication. Elle intervient déjà au niveau de la qualité des éléments de base de chaque processus, de manière à réduire autant que possible le taux d'erreurs. Il faut dans tous les cas garantir que les appareils utilisés correspondent bien à l'emploi prévu et que le procédé choisi convient à la fabrication du médicament considéré. La nécessité et l'étendue du contrôle de conformité et de sa documentation dépendent des risques encourus.

L'évaluation de conformité peut aller d'une simple vérification d'une fonction (p. ex. étalonnage d'une balance après son installation) à un contrôle systématique exhaustif (p. ex. qualification d'une installation ou validation d'un procédé de fabrication).

L'évaluation du risque qui a été introduite lors de la révision de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd; RS 812.212.1), le 1^{er} octobre 2010, a permis d'introduire dans le droit suisse sur les produits thérapeutiques un outil d'évaluation du potentiel de risques des médicaments fabriqués (cf. Annexe 1b OAMéd).

L'évaluation du risque telle que prévue dans l'OAMéd prend en compte les critères suivants, auxquels elle attribue un facteur:

- Mode d'utilisation du médicament
- Production annuelle: quantité
- Risques inhérents au principe actif
- Procédés de fabrication
- Rapport entre les médicaments fabriqués à façon et les médicaments destinés à être remis à la clientèle de l'établissement

En multipliant les facteurs associés aux risques observés, on obtient une valeur qui représente le risque.

Depuis le 1^{er} janvier 2011, une évaluation du risque telle que prévue par l'OAMéd doit obligatoirement être effectuée et documentée pour tous les médicaments fabriqués selon une formule. Le chiffre ainsi obtenu, qui reflète le niveau de risque, est utilisé dans les présentes Règles BPF pour décider si, et le cas échéant comment, une évaluation de la conformité doit être faite et documentée.

Si le résultat du calcul du risque est égal ou supérieur à 100, les appareils doivent dans tous les cas être qualifiés et les procédés de fabrication être validés (comme dans le cas d'une production industrielle).

Si le résultat du calcul des risques est inférieur à 100, on peut en règle générale renoncer à une qualification ou une validation formelle. Il peut toutefois être nécessaire d'effectuer une évaluation simplifiée de la conformité d'éléments critiques pour la qualité. Et dans certains cas, même si le résultat du calcul du risque est inférieur à 100, il existe des risques qui n'ont pas été pris en compte dans l'évaluation effectuée selon les modalités énoncées dans l'OAMéd et qui justifient une qualification et/ou une validation.

On observera à cet égard les recommandations et directives du PIC/S concernant la qualification et la validation (voir www.picscheme.org), dont les principes essentiels sont succinctement exposés ci-après.

La qualification et la validation reposent d'une part sur l'identification préalable des étapes critiques d'un procédé de fabrication clairement défini (exemples: mélange de poudres à faible dosage ou stérilisation de solutions en autoclave) et, d'autre part, sur les caractéristiques qualitatives du médicament fabriqué (exemple: teneur en principe actif). Ce schéma d'analyse permet de suivre une démarche rationnelle et d'obtenir un effet optimal tout en réduisant les travaux d'analyse à leur strict minimum. A cet égard, il convient de souligner qu'une validation ne doit pas forcément être une analyse exhaustive dans la mesure où une démarche ciblée est scientifiquement fondée et que l'appréciation du risque relatif au processus de fabrication a été soigneusement documentée.

Les risques identifiés servent de base à l'établissement d'un plan délimitant l'étendue des contrôles et les critères de tolérance. En fonction de ces paramètres, on évalue si une installation fonc-

tionne de façon fiable (qualification) ou si le processus de fabrication est reproductible et permet d'obtenir des médicaments répondant aux critères de qualité requis (validation). Les résultats de cette analyse font l'objet d'un rapport d'évaluation.

En cas de modification d'installations ou d'appareils qualifiés ou de procédés validés, il est impératif de se demander avant d'effectuer la modification si une requalification ou une revalidation est nécessaire.

Matières premières

On devrait éviter dans la mesure du possible le transvasement de matières premières des récipients d'origine dans des récipients de stockage. Le cas échéant, cela peut s'avérer nécessaire pour des matières premières commandées fréquemment en grandes quantités et donc livrées dans des récipients volumineux, nécessitant le transvasement du produit dans un récipient plus petit et adapté aux manipulations lors de la production. Ceci est licite pour autant que toutes les données de lot figurant sur le récipient d'origine soient reportées sur le récipient de stockage et que ce transvasement n'entraîne aucune détérioration de la qualité. Les récipients de stockage doivent dans tous les cas être nettoyés avant le transvasement d'un nouveau lot. Lorsqu'un récipient de stockage est rempli d'une substance médicamenteuse provenant du même lot, son nettoyage n'est pas obligatoire pour autant que la matière soit suffisamment stable. Il appartient au responsable technique d'en décider. Cette prescription devrait figurer dans une procédure.

Opérations de conditionnement

Lors des opérations de conditionnement, il faut veiller à ce que les récipients soient étiquetés aussi rapidement que possible après avoir été fermés, afin d'éviter toute confusion ou étiquetage erroné.

Si cela n'est pas possible dans certains cas justifiés (par exemple si les étiquettes ne résisteraient pas au passage dans l'autoclave), des mesures doivent être prises qui garantissent une sécurité comparable.

Libération

La libération et la compétence de libération sont traitées au chapitre 20.1.6 respectivement au chapitre 21.1.6.

12/21.01.06

21.1.6 Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité fait partie intégrante de la fabrication. Il vise à établir si toutes les exigences ont été respectées. Il ne consiste pas seulement à effectuer des analyses en laboratoire, mais aussi à prendre des décisions de plus grande portée concernant la qualité du produit.

L'assurance-qualité vise prioritairement à éviter au maximum la survenue d'erreurs, qui peuvent se produire malgré toutes les mesures de précautions prises. La chance de repérer d'éventuelles erreurs au niveau de la production augmente lorsque les contrôles ne sont pas effectués par la personne qui produit elle-même un médicament, mais par une tierce personne indépendante. Les présentes Règles recommandent par conséquent que les contrôles de qualité et les activités de libération soient effectués de manière indépendante de la production, même si la formulation «si possible» admet que dans les petites entreprises à faible effectif, la mise en œuvre de ce principe puisse parfois être impossible. En pareils cas, il est particulièrement important de prendre des mesures concernant les techniques de travail appliquées (voir chapitre 21.1.5).

Contrôle analytique final

Toutes les réflexions aboutissant aux exigences posées à un médicament et sa fabrication (par exemple la composition, les instructions de production et de conditionnement, les procédures de contrôle pendant et après les opérations ainsi que leurs spécifications) sont fondamentalement basées sur les risques et servent à documenter la traçabilité. Cela s'applique également aux examens définis dans le contrôle final. Les contrôles finaux à effectuer sont fixés en relation avec les contrôles effectués pendant la fabrication. Peuvent faire partie des contrôles finaux tant des examens analytiques nécessitant un échantillon (par exemple examen de la teneur) que d'autres examens non invasifs, c'est-à-dire qui peuvent être effectués dans le récipient final (par exemple vérification visuelle de l'aspect).

Echantillon de référence

Il convient de conserver un échantillon de référence pour les médicaments qui font l'objet d'un contrôle analytique final. Le nombre d'échantillons de référence à conserver dépend de la quantité de matériel nécessaire pour pouvoir éventuellement effectuer de nouveaux contrôles de qualité. En règle générale, on conserve suffisamment d'échantillons de référence pour pouvoir effectuer deux nouvelles analyses d'un lot libéré. Les échantillons de référence doivent être conservés au moins jusqu'à leur date de péremption. Mais on peut tout à fait envisager de les conserver plus longtemps afin de se laisser la possibilité de clarifier des questions de qualité ou de responsabilité qui se poseraient même après leur date de péremption.

Indépendamment du contrôle analytique final sur un échantillon de référence, notamment lors de la fabrication par lots, il est recommandé de conserver un échantillon (un exemplaire du lot dans son récipient original).

Examen

Si le fournisseur est qualifié, une analyse réduite peut être effectuée. Si les matières premières sont livrées avec un certificat spécifique à chaque lot, il suffit en général de contrôler à la livraison l'identité de la matière première dans chaque récipient.

L'identification certaine des matières premières constitue un point central de la qualité des médicaments qui seront fabriqués. C'est pourquoi, après le contrôle administratif d'entrée, elle est généralement également contrôlée par des méthodes expérimentales sur la base de méthodes validées. Lorsqu'une substance est décrite dans la Pharmacopée, ce sont les méthodes de la Pharmacopée qui s'appliquent. Si l'on applique d'autres méthodes, celles-ci doivent être documentées ou validées.

Si une analyse d'identification réduite est faite, elle doit être justifiée par une appréciation du risque documentée. Les critères suivants peuvent être appliqués à l'appréciation du risque relatif aux matières premières:

- les critères de classification des listes de substances et des catégories de remise selon le chapitre 3 de l'Ordonnance sur les médicaments (OMéd), en particulier ceux concernant l'efficacité et la sécurité;
- la forme galénique possible de la matière première;
- l'origine (fournisseur, fabricant).

Pour ce qui est de l'origine, les présentes Règles exigent une vérification de la fiabilité du fabricant ou du fournisseur. Cette vérification peut inclure des éléments se rapportant à l'entreprise ou au produit.

Concernant les éléments se rapportant à l'entreprise, on peut par exemple vérifier qu'elle est titulaire d'une autorisation d'exploitation ou d'un certificat de BPF délivré par une autorité officielle afin de s'assurer qu'une matière première ne provient pas d'une source inconnue, mais d'un canal d'approvisionnement légal et contrôlé par les autorités.

L'examen des éléments se rapportant au produit peut par exemple inclure la présentation d'un Certificat de conformité (CEP) délivré par la DEQM (cf. rubrique «Certification de conformité» sur le site web de la DEQM, www.edqm.eu) au fabricant d'une matière première, qui atteste que la qualité de celle-ci a été dûment contrôlée à l'aune de la monographie de la Ph. Eur. et que ladite matière première peut être utilisée pour la fabrication de médicaments.

Lorsque le risque est faible et que d'autres caractéristiques sont présentes (odeur typique, couleur, morphologie), on peut renoncer aux analyses et se contenter d'un examen organoleptique.

Si un fournisseur garantit l'identité d'une matière première pour chaque récipient au moyen d'un certificat correspondant, l'utilisateur de la matière première peut renoncer à un contrôle d'identité. Une autorisation à garantir l'identité d'une matière première pour chaque récipient apparaît dans l'autorisation d'exploitation délivrée par Swissmedic au fabricant. Mais pour l'obtenir, plusieurs conditions doivent être remplies, qui sont détaillées dans l'Interprétation technique publiée sur le site web de Swissmedic (I-SMI.TI.10 «Garantie de l'identité des matières premières pour chaque contenant: exigences à remplir»).

Libération

Libérer un produit signifie qu'il est conforme aux spécifications et qu'il a été fabriqué selon les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de médicaments en petites quantités.

Le responsable technique répond de la qualité des médicaments libérés, même si certaines tâches de fabrication ou de contrôle ont été déléguées à d'autres personnes.

12/21.01.07

12/21.01.08

21.1.7 Fabrication en sous-traitance

La fabrication en sous-traitance fait par principe l'objet d'un contrat écrit précisant clairement les rapports et les responsabilités respectives du sous-traitant et du mandant, afin de garantir la qualité requise du médicament fabriqué.

En pratique, il peut arriver qu'une formule magistrale selon l'art. 9, al. 2, let. a LPTH doive être fabriquée de toute urgence et que la pharmacie à laquelle l'ordonnance a été confiée n'ait pas en réserve le principe actif nécessaire. Elle s'adressera donc à une autre pharmacie pour préparer cette formule magistrale. Afin de garantir l'approvisionnement en médicaments, aucun contrat de sous-traitance n'est requis dans ce cas de figure. En revanche, si un pharmacien ne peut ou ne veut pas fabriquer un certain type de formules magistrales, comme les préparations stérilisées ou les dilutions homéopathiques, parce qu'il ne dispose pas de l'équipement nécessaire ou de l'expérience requise, et qu'il mandate par principe une autre pharmacie pour la fabrication de ce type de médicament, il y a sous-traitance systématique, et par conséquent nécessité de conclure un contrat correspondant, comme pour la fabrication par lots en sous-traitance.

21.1.8 Réclamations et retrait de produits

Toute réclamation concernant un produit doit être prise au sérieux et faire l'objet d'une investigation. Le fabricant d'un médicament doit se doter de manière préventive d'une marche à suivre lorsqu'un produit doit être retiré du marché.

En cas de retrait de médicaments, un rapport doit être rédigé où apparaîtra le nombre d'unités retirées du marché par rapport au nombre d'unités livrées.

Bien que la durée de conservation de ce rapport ne soit pas précisée dans le droit sur les produits thérapeutiques, il est recommandé pour des raisons de preuve (droit de la responsabilité civile, responsabilité du fait des produits, obligation de conserver énoncée dans le droit des obligations) de conserver le rapport au moins 10 ans. Cette recommandation s'appuie sur la durée de conservation des documents commerciaux des entreprises et sur les délais de prescription en matière de responsabilité civile (CO; RS 220).

12/21.01.09

21.1.9 Auto-inspection

Les auto-inspections constituent un volet très important de l'assurance-qualité. Elles visent à confronter, dans le cadre d'investigations internes, les résultats effectifs aux exigences de l'assurance-qualité. Comme leur nom l'indique, elles n'incombent pas à l'autorité. Elles peuvent être effectuées en interne dans le cadre d'une entreprise de taille plus importante ou déléguées à des tiers pour les plus petites entreprises (par exemple à des auditeurs qualifiés dans le cadre d'une association professionnelle). Les auto-inspections ne remplacent en aucun cas les inspections effectuées par les autorités compétentes.

Les auto-inspections doivent être réalisées au moins tous les ans et examiner dans quelle mesure les règles établies sont effectivement respectées dans la pratique. Dans le cadre d'une auto-inspection, il est possible de se concentrer sur un thème particulier comme par exemple la documentation (le classeur de procédures est-il à jour, les participants les connaissent-ils, les activités sont-elles correctement documentées) ou l'entretien du matériel (les balances sont-elles équilibrées à l'horizontale, sont-elles régulièrement contrôlées et calibrées, etc.). Un contrôle périodique fait par un tiers (par exemple inspection d'une autorité) devrait englober tous les aspects du système d'assurance-qualité basé sur l'auto-inspection. Il faut brièvement documenter le contrôle et son résultat (objets contrôlés, lacunes constatées, mesures prises).

21.1.10 Exemple de plan d'hygiène pour une fabrication non stérile (Annexe 1 aux Commentaires concernant les Règles BPF en petites quantités)

La société de dermopharmacie a établi un plan pour l'hygiène du personnel qui peut servir d'exemple.

Exemple de plan d'hygiène pour une fabrication non stérile (chapitres 5.1.4 et 5.1.8 de la Ph. Eur.)

Quoi	Quand	Comment	Avec quoi	Qui
Bijoux	<ul style="list-style-type: none"> • avant de se laver les mains • avant de commencer la fabrication 	Ôter p.ex. les bagues*, la montre, bracelets, boucles d'oreilles si elles sont grandes * commentaire: év. relativiser (alliance)		tous les collaborateurs employés à la fabrication
Cheveux longs	<ul style="list-style-type: none"> • avant de se laver les mains • avant de commencer la fabrication 	<ul style="list-style-type: none"> • nouer les cheveux • cas échéant, porter un couvre-chef 		tous les collaborateurs employés à la fabrication
Toilette des mains	<ul style="list-style-type: none"> • avant de commencer la fabrication • après la fabrication • après une interruption • après une contamination 	<ol style="list-style-type: none"> 1. toilette approfondie à l'eau tiède et avec du savon liquide 2. rincer soigneusement 3. sécher 	<ul style="list-style-type: none"> • robinet mélangeur • savon liquide ménageant la peau pris d'un distributeur • serviette en papier 	tous les collaborateurs
Désinfection «hygiénique» des mains modifiée	lors d'un contact soupçonné ou avéré avec du matériel contaminé, p.ex. sang, selles, après usage des toilettes avant la toilette des mains	<ol style="list-style-type: none"> 1. cas échéant nettoyer les souillures visibles 2. frotter une fois avec une lotion désinfectante pour les mains selon le mode d'emploi 3. laisser sécher 	désinfectant pour les mains à partir d'un distributeur	tous les collaborateurs
Désinfection «chirurgicale» des mains modifiée	<ul style="list-style-type: none"> • avant de commencer le travail avec le produit ouvert • après la toilette des mains 	<ol style="list-style-type: none"> 1. frotter avec une lotion désinfectante pour les mains selon le mode d'emploi 2. laisser sécher 	désinfectant pour les mains à partir d'un distributeur	collaborateurs juste avant les travaux de fabrication concernés, pendant la fabrication
Soins de la peau	<ul style="list-style-type: none"> • selon besoin • pas pendant la fabrication 	faire un traitement uniforme avec le produit de soin des mains	une base d'émulsion appropriée	tous les collaborateurs
Gants, le cas échéant désinfectés	<ul style="list-style-type: none"> • contact avec le produit • intervention dans le déroulement de la fabrication (risque de contamination microbienne) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. enfiler des gants après avoir désinfecté et séché les mains 2. jeter les gants dans le récipient à ordures à la fin 3. Nettoyage des mains, le cas échéant, désinfection des mains 	gants à usage unique	les collaborateurs en fonction des tâches de fabrication
Protection des mains	<ul style="list-style-type: none"> • travail avec des substances nocives pour la peau • travaux de nettoyage 	<ul style="list-style-type: none"> • jeter les gants dans le récipient à ordures à la fin • puis laver et désinfecter les mains 	<ul style="list-style-type: none"> • gants à usage unique non stériles 	tous les collaborateurs en fonction des tâches de fabrication et de nettoyage
Vêtements propres, réservés à la fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • toutes les activités dans la zone de production • travail avec le produit ouvert 	<ul style="list-style-type: none"> • rangement séparé des vêtements propres, réservés à la fabrication et des habits usuels • les changer chaque semaine ou après souillure 	blouse de travail, p.ex. en coton	tous les collaborateurs employés à la fabrication
Couvre-chefs	<ul style="list-style-type: none"> • cheveux longs • travail prolongé avec le produit ouvert • fabrications par lots 	<ul style="list-style-type: none"> • les cheveux doivent être entièrement couverts 	à usage unique	

Voir la section d'information de la Ph. Eur. sur les monographies générales (pages de garde)

Quoi	Quand	Comment	Avec quoi	Qui
Protection de la bouche, du nez	<ul style="list-style-type: none">• collaborateurs souffrant d'affections des voies respiratoires et occupés dans la zone de production• travail prolongé avec le produit ouvert	<ul style="list-style-type: none">• le nez et la bouche doivent être couverts• changer la protection buccale après 2 heures	protection à usage unique	tous les collaborateurs occupés avec le produit ouvert

21.1.11 Exemple de compte rendu de préparation galénique et de conditionnement (Annexe 2 aux Commentaires concernant les Règles BPF en petites quantités)

Quantité: _____ Date: _____ No de lot.: _____

COMPTE RENDU DE PRÉPARATION GALÉNIQUE

n° de lot	composants (y compris qualité)	quantité unitaire	quantité calculée	quantité pesée	Visum
Total:					

Procédure de fabrication:

Visum

Place de travail propre & dégagée du matériel inutile oui; Respect des prescriptions d'hygiène oui; _____

I) _____ _____

II) _____ _____

III) _____ _____

IV) _____ _____

V) _____ _____

VI) _____ _____

VII) _____ _____

VIII) _____ _____

IX) _____ _____

X) Poids total (contenu + récipient): _____ g; poids théorique: _____ g; différence: _____ g _____

Appareils utilisés (tare incluse):

Remarques:

Opérateur: _____ Contrôlé par: _____

Voir la section d'information de la Ph. Eur. sur les monographies générales (pages de garde)

COMPTE RENDU DE CONDITIONNEMENT

Réipients:

Réipient: _____ Quantité _____ ml/g/pces remplis dans _____
 _____ réipients à _____ ml/g/pces

Visum
Date

Matériel d'emballage imprimé:

(étiquettes et/ou cartonnage)

Appareils et réglages:

Stockage, conservation:

Conditions de stockage:

Limitation dans le temps:

Conservation: _____ mois / années

Exp: _____

CONTRÔLES (y compris spécifications)

Spécification:

Résultat:

LIBÉRATION

Libéré par: _____ Date: _____

Les Prescriptions Générales de la Ph. Eur. et de la Ph. Helv. s'appliquent à toutes les monographies et autres textes