

20 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments

20.1	Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités	155	20.2.5	Production	173
20.1.A	Introduction	155	20.2.6	Contrôle de la qualité.	175
20.1.B	Glossaire	155	20.2.7	Fabrication en sous-traitance	175
20.1.1	Gestion de la qualité	157	20.2.8	Réclamations et retraits de produits	176
20.1.2	Personnel	158	20.2.9	Auto-inspection	176
20.1.3	Locaux et équipements	159	20.2.10	Surveillance (Monitoring)	177
20.1.4	Documentation	160	20.3	Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de produits radiopharmaceutiques en petites quantités	179
20.1.5	Production	163	20.3.A	Introduction	179
20.1.6	Contrôle de la qualité.	165	20.3.B	Glossaire	180
20.1.7	Fabrication en sous-traitance	166	20.3.2	Personnel	180
20.1.8	Réclamations et retraits de produits	167	20.3.3	Locaux et équipements	181
20.1.9	Auto-inspection	167	20.3.4	Documentation	181
20.2	Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments stériles en petites quantités	168	20.3.5	Production	182
20.2.A	Introduction	168	20.3.6	Contrôle de la qualité.	183
20.2.B	Glossaire	168	20.3.7	Fabrication en sous-traitance	183
20.2.1	Système d'assurance-qualité.	169	20.3.8	Réclamations et retraits de produits	184
20.2.2	Personnel	169	20.3.9	Auto-inspection	184
20.2.3	Locaux et équipements	170	20.3.10	Surveillance (Monitoring)	185
20.2.4	Documents	173			

12/20.01.00

12/20.01.B

20.1 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités

Abréviations

BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
GMP	Good Manufacturing Practice
LPTTh	Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques), RS 812.21
OAMéd	Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments, RS 812.212.1
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme
UE	Union européenne

12/20.01.A

20.1.A Introduction

20.1.A.1 But

Ce texte précise les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication à suivre pour la fabrication en petites quantités dans le domaine de la fabrication ad hoc (extemporanée) et de la fabrication par lots.

20.1.A.2 Champ d'application

Les présentes règles de Bonnes Pratiques de Fabrication s'appliquent à la fabrication en petites quantités de médicaments qui, conformément à l'article 9, al. 2, let. a, b, c et c^{bis} de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTTh), sont dispensés de l'autorisation de mise sur le marché de Swissmedic. Les définitions concernant les médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a, b, c et c^{bis} se retrouvent dans le chapitre 20.1.B.

Elles ne s'appliquent pas à la reconstitution au sens de ces règles (voir 20.1.B-Glossaire).

Les règles s'appliquent exclusivement à la fabrication. La préparation de l'administration, y compris la reconstitution de médicaments autorisés, n'entre pas dans le champ d'application des présentes règles (pour les définitions voir le glossaire au chapitre 20.1.B).

20.1.A.3 Référence au guide des BPF du PIC/S et de l'UE

Les présentes règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités suivent la structure des guides du PIC/S, respectivement de l'UE, et sont constituées de 9 chapitres principaux.

20.1.B Glossaire

D'autres définitions générales se trouvent dans le chapitre 11.2 de la Ph. Helv.

Appréciation du risque

Processus systématique d'identification des dangers et de déduction, d'analyse et d'évaluation des risques qui en découlent.

Articles de conditionnement

Tout élément utilisé lors du conditionnement d'une matière première, d'un produit intermédiaire ou d'un produit fini, à l'exception de l'emballage destiné au transport et à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou secondaires selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament.

Conditionnement

Toutes les opérations y compris le remplissage et l'étiquetage auxquelles un produit en vrac est soumis pour devenir un produit fini.

Contamination croisée

Contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière première ou un autre produit.

Date de péremption

La date non codée, donnée par le fabricant, à partir de laquelle un médicament ne doit plus être utilisé ou administré.

Délai d'utilisation

Durée pendant laquelle un médicament peut être utilisé ou administré après l'ouverture de l'emballage ou après la première prise.

Durée de validité

Durée pendant laquelle une matière première, un produit intermédiaire ou un réactif peut être utilisé pour autant que les conditions de conservation prescrites aient été observées. Lorsque la durée de validité est dépassée, le produit ne peut être utilisé que si une nouvelle analyse démontre qu'il est encore conforme aux exigences.

Etalonnage

Opérations par lesquelles la relation entre des valeurs mesurées et les valeurs correspondantes connues d'un standard de référence est déterminée dans des conditions prédéfinies.

Fabricant

L'entreprise qui exerce les activités de fabrication.

Fabrication

Toutes les opérations ~~au sens des présentes règles~~ concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, la production, le contrôle de qualité, la libération, le stockage, la livraison des médicaments, ainsi que les contrôles correspondants. Les présentes règles distinguent la fabrication ad hoc de la fabrication par lots.

Fabrication ad hoc (extemporanée)

La fabrication de médicaments destinés à une remise immédiate.

Fabrication par lots (Defektur)

La fabrication de médicaments destinés à être stockés et remis ultérieurement.

Lot

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Matière première

Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement.

Médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. a LPTH

Les médicaments qui sont fabriqués en application d'une ordonnance médicale par une officine publique ou une pharmacie d'hôpital et qui sont destinés à une personne ou à un cercle de personnes déterminés ou à un animal ou à un cheptel déterminé (formule magistrale). Sur la base de cette ordonnance, le médicament peut être fabriqué ad hoc ou par lot par l'officine publique ou la pharmacie d'hôpital mais ne peut être remis que sur ordonnance médicale.

Remarque: Un établissement titulaire d'une autorisation de fabrication peut être chargé de la fabrication de ces médicaments (art. 9, al. 2^{bis} LPTH).

Médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. b LPTH

Les médicaments qui sont fabriqués ad hoc ou par lot par une officine publique, par une pharmacie d'hôpital, par une droguerie ou par un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, conformément à une monographie spéciale de la Pharmacopée ou encore d'une autre pharmacopée ou d'un formularium reconnu par l'institut, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement (formule officinale).

Remarque: Un établissement titulaire d'une autorisation de fabrication peut être chargé de la fabrication de ces médicaments (art. 9, al. 2^{bis} LPTH).

Médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. c LPTH

Les médicaments non soumis à ordonnance qui sont fabriqués ad hoc ou par lot par une officine publique, par une pharmacie d'hôpital, par une droguerie ou par un autre établissement titu-

laire d'une autorisation de fabrication, et d'après une formule propre à l'établissement ou une formule publiée dans la littérature spécialisée, dans les limites de droit de remise de la personne responsable de la fabrication prévu à l'article 2, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement (formule propre à l'établissement).

Remarque: Un établissement titulaire d'une autorisation de fabrication peut être chargé de la fabrication de ces médicaments (art. 9, al. 2^{bis} LPTH).

Médicaments selon l'art. 9, al. 2, let. c^{bis} LPTH

Les médicaments pour lesquels il est prouvé qu'aucun médicament substitutif et équivalent n'est autorisé et disponible, qui sont fabriqués par lot par une pharmacie d'hôpital selon une liste de médicaments interne à l'hôpital et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement (formule hospitalière).

Remarque: Un établissement titulaire d'une autorisation de fabrication peut être chargé de la fabrication de ces médicaments (art. 9, al. 2^{bis} LPTH).

Numéro de lot

Combinaison caractéristique de chiffres, de caractères et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot.

Préparation de l'administration

Toute manipulation consécutive à la fabrication qui est nécessaire pour mettre un médicament sous une forme administrable (voir aussi la définition du terme «reconstitution»).

Préparation galénique

Partie galénique de la fabrication d'un médicament correspondant à sa mise en forme médicamenteuse.

Preuve de conformité

Démonstration qu'un élément déterminé, tel qu'une installation, un local, un équipement ou un procédé de fabrication permet de fabriquer un médicament dans la qualité requise.

Cf. également les définitions «Qualification» et «Validation».

Principe actif pharmaceutique

Substance ou mélange de substances utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui devient une composante active du médicament.

Production

La production est une partie de la fabrication. Elle englobe tous les processus et étapes de fabrication au sens strict, de la réception des matières premières jusqu'à l'obtention du produit fini y compris le conditionnement.

Produit en vrac

Médicament prêt à l'emploi ayant franchi toutes les étapes de la fabrication à l'exclusion du conditionnement final.

Produit fini

Médicament prêt à l'emploi qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement final.

Produit intermédiaire

Médicament partiellement manufacturé qui doit encore subir d'autres étapes de production.

Qualification

Démonstration systématique, documentée et basée sur les risques, de l'adéquation des installations, des locaux et des équipements à l'usage prévu.

Quarantaine

Statut des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, en vrac et finis, isolés physiquement ou séparés par d'autres moyens efficaces destinés à éviter leur utilisation, leur distribution ou leur remise en attendant qu'il soit statué sur leur libération ou leur refus.

Reconstitution (au sens de ces règles)

La reconstitution consiste à reconstituer un médicament autorisé prêt à l'emploi selon les instructions figurant dans l'information professionnelle en vue de son administration à une patiente ou un patient par une personne habilitée.

Préparation de l'administration de médicaments autorisés conformément à l'information professionnelle ou à l'information destinée aux patients (voir aussi la définition du terme «préparation de l'administration»).

Responsable technique

Personne qualifiée responsable citée dans l'autorisation de fabrication de médicaments en petites quantités délivrée par l'autorité, qui possède la formation scientifique et technique ainsi que l'expérience nécessaires.

Spécifications

Exigences définies concernant les caractéristiques physiques, chimiques et éventuellement biologiques des matières premières, des articles de conditionnement et des produits intermédiaires et finis.

Validation

Démonstration systématique, documentée et basée sur les risques qu'un procédé donné, utilisant l'équipement et le matériel prévus à cette fin, permet réellement d'obtenir, de manière reproductible, un produit ayant la qualité requise.

20.1.1 Gestion de la qualité**20.1.1.1 Principes**

Afin de protéger la santé de l'être humain et de l'animal, les médicaments doivent être conformes à la qualité exigée. Ils doivent être fabriqués de façon à garantir leur adéquation à l'emploi auquel ils sont destinés et une qualité constante conforme aux exigences. Dans ce but, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance-qualité qui intègre l'ensemble des présentes règles de Bonnes Pratiques de Fabrication. Ce système doit être documenté et son fonctionnement contrôlé selon les prescriptions.

20.1.1.2 Assurance de la qualité (assurance – qualité)

¹ L'assurance-qualité recouvre la totalité des mesures prévues et prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Le système d'assurance-qualité doit être régulièrement soumis à une évaluation de son efficacité et de son adéquation.

² Un système d'assurance-qualité doit pouvoir garantir que

- les médicaments sont formulés et fabriqués selon l'état actuel des connaissances;
- les procédés de production et de contrôle sont clairement décrits et les règles de Bonnes Pratiques de Fabrication appliquées;
- les médicaments ne sont remis qu'après avoir été fabriqués, contrôlés, stockés et libérés conformément à un procédé établi;
- des dispositions sont prises pour garantir que le stockage, la remise et la manutention ultérieure des médicaments se fassent dans des conditions telles que la qualité exigée soit préservée pendant leur durée de validité, jusqu'à leur date de péremption et/ou pendant leur délai d'utilisation;
- des systèmes de documentation sont mis en place et dûment gérés.

20.1.1.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de médicaments

¹ Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de médicaments font partie du système d'assurance-qualité qui garantit que les produits sont fabriqués de façon à satisfaire constamment à des normes de qualité appropriées.

² Afin de fabriquer des médicaments de qualité constante, les exigences fondamentales de Bonnes Pratiques de Fabrication suivantes doivent être respectées:

- le personnel doit être qualifié et formé de façon appropriée par rapport à la fonction qu'il occupe; les responsabilités et les compétences doivent être clairement définies et réglées;
- les locaux et les équipements doivent être appropriés;
- tous les procédés influençant la qualité des médicaments doivent être évalués quant à leur adéquation, ils doivent être décrits dans des documents appropriés;

- d. tout procédé de fabrication doit respecter les présentes règles de Bonnes Pratiques de Fabrication. Toutes les étapes requises par les procédures doivent être documentées; les dossiers de fabrication doivent être établis de manière à permettre la traçabilité complète du lot du médicament concerné;
- e. la qualité des produits obtenus doit être évaluée et satisfaire aux exigences; l'évaluation doit être documentée et inclut communément:
 - un examen et une évaluation des documents de fabrication
 - des analyses
 - une comparaison entre les résultats des analyses et les spécifications exigées
 - une évaluation des écarts éventuels;
- f. les lots ne sont libérés qu'après vérification et attestation de leur conformité aux spécifications;
- g. la manipulation et le stockage des matières premières et des articles de conditionnement se déroulent de façon à garantir leur qualité pendant toute leur durée de validité;
- h. la manipulation et le stockage des médicaments prêts à l'emploi se déroulent de façon à garantir leur qualité inaltérée jusqu'à la date de péremption ou, respectivement, au délai d'utilisation;
- i. il convient d'examiner les réclamations concernant les produits, de rechercher les causes des défauts de qualité et de prendre les mesures correctives appropriées, et éviter la récurrence de ces défauts.

20.1.1.4 Contrôle de qualité

Le contrôle de la qualité fait partie des Bonnes Pratiques de Fabrication. Il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que l'organisation, la documentation et la libération. Il garantit que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les produits finis ne sont libérés qu'après avoir vérifié que leur qualité est conforme aux exigences (spécifications).

20.1.1.5 Appréciation du risque

L'appréciation du risque permet d'évaluer les dangers potentiels et sert de base pour décider si des mesures de réduction des risques doivent être prises ou si le risque existant peut être accepté.

20.1.2 Personnel

20.1.2.1 Principe

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance-qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent essentiellement sur le personnel. C'est pourquoi le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et consignées par écrit. Tous les collaborateurs qui prennent part au processus de fabrication doivent être familiarisés avec les principes du système d'assurance-qualité et avec les présentes règles de Bonnes Pratiques de Fabrication qui doit faire partie de leur formation initiale et de leur formation continue. Cette formation doit notamment inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

20.1.2.2 Exigences générales

¹ Le responsable technique est responsable de l'observation des règles BPF et de la qualité du médicament fabriqué. Il faut assurer son remplacement par des professionnels présentant des qualifications jugées équivalentes. Certaines tâches peuvent être déléguées à des personnes présentant les qualifications adéquates.

² L'établissement doit disposer d'un effectif suffisant en personnel qualifié pour assurer en toutes circonstances la totalité des achats, du stockage, de la production, du contrôle et de la libération des préparations pharmaceutiques.

³ Le degré de formation des membres du personnel doit être adapté aux tâches qu'il effectue selon les exigences propres aux activités de chaque entreprise.

⁴ L'établissement doit disposer d'un organigramme qui représente les structures organisationnelles de son secteur Fabrication.

⁵ Les tâches et les domaines de responsabilité des membres du personnel doivent être détaillés par écrit avec la description des fonctions de chacun. Les responsabilités, les compétences et les tâches inhérentes aux remplacements doivent être clairement définies.

20.1.2.3 Formation et formation continue

¹ Les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation initiale et appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Toute personne doit recevoir une formation continue.

² La formation du personnel doit être assurée et documentée. Elle peut être donnée au sein de l'entreprise ou à l'extérieur.

20.1.2.4 Hygiène du personnel

¹ Des directives relatives à l'hygiène du personnel et au port de vêtements de travail adaptés aux travaux à effectuer doivent être établies.

² Tous les collaborateurs doivent être instruits sur les directives relatives à l'hygiène.

³ Il convient de s'assurer de l'absence de risque de contamination tant pour le personnel que pour les produits.

Il faut s'abstenir de manger et de boire dans les zones de fabrication, où il est par ailleurs interdit de fumer.

⁴ Le risque de contamination doit être réduit au minimum par des mesures appropriées. Les membres du personnel doivent informer le responsable technique en cas de maladie infectieuse ou de lésions cutanées sur des parties du corps non couvertes. Le responsable technique décidera de l'emploi de ces collaborateurs à la fabrication ou des mesures spécifiques de protection à adopter pour éviter toute contamination du produit. S'il s'avère impossible d'assurer une protection suffisante, les personnes souffrant de maladies contagieuses ou présentant des lésions cutanées ouvertes ne doivent pas être employées à la fabrication.

⁵ Des mesures appropriées doivent éviter la contamination par un contact direct entre les mains de l'opérateur et le produit non protégé.

⁶ Avant de commencer toute activité de fabrication, l'opérateur devra se laver les mains. Le lavage doit se faire au moyen de savon liquide et d'essuie-mains à usage unique, ou de tout autre procédé permettant d'éviter une contamination des mains au moment du lavage ou du séchage. En outre, avant la fabrication d'un produit présentant un risque accru de contamination microbologique, des mesures de protection supplémentaires doivent être prises (par exemple, désinfection des mains, port de gants à usage unique).

20.1.3 Locaux et équipements

20.1.3.1 Principe

Les locaux et les équipements doivent être adaptés aux opérations à effectuer et garantir contre toute atteinte à la qualité des produits.

20.1.3.2 Généralités

¹ Les locaux et les équipements doivent être situés, construits, structurés, utilisés et entretenus de façon à convenir aux opérations à effectuer et à minimiser les risques d'erreurs. La taille des locaux et des équipements doit être suffisante pour permettre un déroulement logique des opérations et une séparation appropriée des activités.

² L'utilisation et l'entretien des locaux et des équipements doivent minimiser les risques d'erreurs et de contact avec des impuretés, telles que les contaminations croisées ainsi que les accumulations de poussière et de saleté. Des techniques de travail adaptées et rigoureuses doivent en outre être appliquées. Il doit enfin être possible de procéder à des opérations de nettoyage efficaces.

³ Des mesures efficaces doivent être prises pour éviter que des insectes et d'autres animaux ne s'introduisent dans les locaux. Les animaux domestiques ne sont pas tolérés dans les zones de fabrication.

⁴ Les opérations de lavage et de nettoyage ne doivent pas entraîner de contamination.

⁵ Lorsque la qualité du matériel ou du produit exige des conditions d'environnement particulières (par exemple conservation au réfrigérateur), le respect de ces conditions doit être contrôlé.

⁶ Toutes les zones doivent être propres, rangées et bien éclairées.

20.1.3.3 Zones de fabrication

¹ Les zones de fabrication doivent être séparées des zones accessibles au public.

² Les risques de contamination varient en fonction du produit fabriqué. Ils doivent être pris en compte lors de l'utilisation de locaux existants et lors de la conception et de l'aménagement de nouveaux locaux.

³ La fabrication de produits qui peuvent présenter un risque pour la santé doit s'effectuer dans des locaux réservés à cet effet. A titre exceptionnel, le principe du travail par campagnes de production peut être accepté, à condition que l'appréciation du risque requise ait été effectuée et que des précautions ciblées aient été prises.

⁴ Les zones de fabrication doivent être entretenues selon un plan de nettoyage.

⁵ Les matières premières et les articles de conditionnement peuvent être stockés dans les zones de fabrication. Dans ce cas, l'agencement des locaux et/ou de l'équipement doit être conçu de manière à éviter toute contamination croisée.

⁶ Le matériel et les produits doivent être stockés et disposés de façon à réduire le risque de confusion entre les différents produits ou leurs composants, à éviter les contaminations croisées et à diminuer le risque de sauter une étape de fabrication ou de la réaliser de manière incorrecte.

20.1.3.4 Zones de stockage

¹ Les zones de stockage doivent être de taille suffisante pour permettre un stockage convenable des différentes catégories de matériels et de produits. Ces catégories comprennent, par exemple, les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, et finis, le matériel et les produits en quarantaine, le matériel et les produits libérés, refusés, retournés ou rappelés.

² Les zones de stockage doivent être conçues, ou adaptées de façon à garantir le respect des conditions de stockage requises qui seront contrôlés. Les contrôles doivent être documentés.

³ Le matériel et les produits en quarantaine, refusés, retournés ou rappelés doivent être stockés séparément et désignés clairement comme tels.

20.1.3.5 Zones de contrôle de la qualité

Les activités de contrôle de qualité peuvent avoir lieu dans les mêmes locaux que la production, à condition de ne porter atteinte ni au contrôle de qualité lui-même, ni à la qualité des produits fabriqués.

20.1.3.6 Zones annexes

Les toilettes, vestiaires et sanitaires doivent être facilement accessibles et d'une taille adaptée au nombre d'utilisateurs. Les toilettes ne doivent par ailleurs pas communiquer directement avec les zones de production.

20.1.3.7 Equipements

¹ L'équipement de fabrication doit être adapté et conçu, installé, entretenu et nettoyé de manière à garantir une production de médicaments de qualité irréprochable.

² L'équipement de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile. Il doit être maintenu en parfait état de propreté, au sec et à l'abri de la poussière.

³ Les équipements de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doivent présenter la précision nécessaire. Ils doivent être étalonnés et son bon fonctionnement être vérifié à intervalles convenables. Il doit en outre être régulièrement ré-étalonné. Les protocoles de ces contrôles doivent être conservés.

⁴ Si possible le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle de la qualité ou à tout le moins clairement étiqueté en tant que tel.

20.1.4 Documentation

20.1.4.1 Principe

Une documentation exhaustive, imprimée ou sur support électronique, constitue un élément essentiel du système d'assurance-qualité. En cas de support électronique, il faut s'assurer que le système soit protégé contre des modifications non autorisées, contre des pertes de données et que les données demeurent lisibles pendant toute la durée de conservation exigée pour les documents. Des documents clairs et lisibles évitent les erreurs inhérentes aux communications orales et garantissent la traçabilité d'un médicament fabriqué.

20.1.4.2 Généralités

¹ Il convient de documenter tout événement significatif ayant trait à la qualité des produits, y compris les éventuelles appréciations du risque, de même que les justificatifs ayant conduit aux variations par rapport aux exigences figurant dans le présent texte.

² Par «document», on entend en particulier:

a. Les spécifications

Les spécifications datées et approuvées relatives aux matières premières, aux articles de conditionnement et aux produits finis ainsi qu'aux produits intermédiaires ou en vrac éventuellement obtenus au cours de la production. Elles servent de base à l'évaluation de la qualité.

b. Les instructions de fabrication

Elles comprennent les instructions de préparation galénique, de conditionnement, de contrôle de qualité et de libération. Elles traitent de la composition, des matières premières, du matériel utilisé, et décrivent toutes les opérations de préparation galénique, de conditionnement, de contrôle de la qualité et de libération applicables.

c. Les comptes rendus

Les comptes rendus de préparation galénique, de conditionnement ou de contrôle retracent de manière compréhensible et vérifiable l'historique de chaque lot, notamment sous l'angle du maintien de la qualité des produits.

d. Les procédures et autres documents

Les procédures et autres documents donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations standardisées (comme par exemple la réception des matières premières, des articles de conditionnement, et toutes autres marchandises utilisées en fabrication, l'échantillonnage, le stockage d'échantillons de référence des produits fabriqués, le contrôle, la libération des produits, le refus, l'étalonnage des appareils, le nettoyage, la désinfection, l'entretien, la mise en œuvre de mesures d'hygiène, la formation du personnel et l'emploi des appareils). Ils portent également sur d'autres aspects importants documentant la production et la qualité des médicaments fabriqués.

³ Les documents écrits doivent être rédigés d'une manière claire, lisible, sans erreur et univoque et ils doivent être tenus à jour. Ils doivent être approuvés, signés et datés par le responsable technique. Les copies doivent être établies de manière à exclure toute faute de transcription.

⁴ L'ensemble de ces documents doit permettre de retracer intégralement le déroulement des opérations de fabrication.

⁵ Toute modification apportée à un document doit être signée et datée. La modification doit permettre la lecture de la mention originale. La raison de la modification doit être indiquée par écrit. Des mesures similaires doivent être prises pour les documents numériques.

⁶ Les comptes rendus (à l'alinéa 3 lettre c) doivent dans tous les cas être conservés au moins un an après la date de péremption du produit fini concerné. Les procédures et instructions de fabrication (documents cités à l'alinéa 3 lettres a, b et d) doivent être conservées au moins cinq ans après leur échéance.

⁷ Les ordonnances et autres instructions thérapeutiques utilisées dans le cadre de la fabrication extemporanée sont conservées selon les dispositions légales correspondantes.

20.1.4.3 Spécifications

¹ Les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires et les produits finis doivent faire l'objet de spécifications (par exemple, des renvois à la pharmacopée) dûment approuvées par le responsable technique.

² Les spécifications pour les matières premières et, le cas échéant, pour les articles de conditionnement, doivent comporter:

- leur dénomination (y compris le cas échéant la référence à la prescription de pharmacopée correspondante);
- leur description;
- des instructions pour l'échantillonnage et les analyses de contrôle à effectuer;
- les exigences qualitatives et quantitatives avec leurs limites de tolérance;
- si nécessaire, les conditions de stockage et les mesures de précaution;
- la durée maximale d'utilisation.

³ Les spécifications pour les produits intermédiaires et les produits finis doivent comporter:

- le nom du produit;
- la description de la forme pharmaceutique et son dosage;
- la composition du produit;
- des particularités du conditionnement;
- des instructions pour l'échantillonnage et les analyses de contrôle à effectuer;
- les exigences qualitatives et quantitatives avec les limites de tolérance;
- la date de péremption.

⁴ Les médicaments de fabrication ad hoc ne nécessitent pas de spécifications.

20.1.4.4 Instructions de préparation galénique

¹ Les instructions de préparation galénique doivent comporter:

- le nom du produit;

b. la description de la forme pharmaceutique et, cas échéant, son dosage;

c. la taille du lot;

d. la nature et la quantité des matières premières à employer;

e. l'évaluation du rendement attendu pour le produit intermédiaire et le produit fini;

f. des instructions pour d'éventuels préparatifs (par exemple, nettoyage spécial, stérilisation);

g. des instructions détaillées pour chaque étape de la préparation galénique;

h. des instructions pour tous les contrôles en cours de préparation ainsi que les valeurs limites;

i. lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage (aussi pour les produits intermédiaires) et les mesures de précaution.

² Il faut pouvoir documenter au besoin le pourquoi et le comment des procédures de préparation galénique.

³ Pour les médicaments fabriqués ad hoc, l'ordonnance médicale, un extrait de la littérature ou d'autres instructions thérapeutiques admises par la personne autorisée pour la remise ont valeur d'instruction de fabrication.

20.1.4.5 Instructions de conditionnement

¹ Les instructions pour le conditionnement doivent comporter:

a. le nom du produit;

b. la description de la forme pharmaceutique et le cas échéant son dosage;

c. la taille de la présentation;

d. le texte complet qui doit figurer sur l'étiquette ou le modèle d'étiquette;

e. une liste complète de tous les articles de conditionnement, avec indication de leur type, de leur format et de leur quantité;

f. une description détaillée des opérations de conditionnement;

g. des instructions pour tous les contrôles en cours de conditionnement ainsi que les valeurs limites;

h. lorsque cela s'avère nécessaire, les exigences concernant le stockage (aussi pour les produits intermédiaires) et les mesures de précaution.

² Pour les médicaments fabriqués ad hoc, l'ordonnance médicale, un extrait de la littérature ou d'autres instructions thérapeutiques admises par la personne autorisée pour la remise ont valeur d'instruction de conditionnement.

20.1.4.6 Comptes rendus de préparation galénique

¹ Chaque médicament fabriqué doit faire l'objet d'un compte rendu de préparation galénique basé sur les instructions de préparation galénique en vigueur.

² Le compte rendu doit comprendre:

20.1 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités

- a. des indications qualitatives et quantitatives sur toutes les matières premières et les matériels utilisés, tels que les numéros de lot ou d'autres indications (p. ex. numéro de l'analyse ou du certificat) qui renvoient à d'autres documents de qualité et en permettent la traçabilité;
 - b. la dénomination du produit (nom, forme pharmaceutique, formule de fabrication, numéro de lot et, si nécessaire, son dosage, son code etc.), ainsi que la date de fabrication;
 - c. des indications concernant toutes les étapes de la fabrication et toutes les observations faites à ce sujet (par exemple, documentation du nettoyage, poste de travail opérationnel, pesées, rendement des étapes intermédiaires, lectures d'instruments et calculs, ainsi qu'échantillonnage);
 - d. un relevé des contrôles en cours de fabrication du lot, avec les résultats y relatifs;
 - e. les visas ou signatures des personnes responsables des différentes étapes de fabrication et des contrôles;
 - f. les écarts éventuels par rapport aux instructions de fabrication;
 - g. le rendement du produit fini.
- f. les résultats du contrôle, le cas échéant le certificat d'analyse délivré par le fabricant ou le fournisseur, où apparaît la date des contrôles;
 - g. la date du contrôle;
 - h. le visa et la signature de la personne qui a effectué le contrôle;
 - i. la décision concernant la libération ou le refus du produit, avec le visa de la personne responsable

² Cette disposition ne s'applique pas à la fabrication ad hoc.

20.1.4.9 Procédures et documents complémentaires

¹ Il faut prévoir des procédures écrites et/ou d'autres documents notamment, le cas échéant, pour:

- a. la réception, l'échantillonnage et la libération des matières premières et des articles de conditionnement et de toutes marchandises utilisées en fabrication;
- b. la libération ou le refus de produits intermédiaires et finis, y compris la libération en cas d'urgence (c.-à-d. la libération en urgence avant l'obtention de tous les résultats d'analyse);
- c. le rappel de produits finis;
- d. l'étalonnage de l'équipement de fabrication, de conditionnement et de contrôle (par exemple, les autoclaves, les stérilisateur à air chaud, les thermomètres, les balances, les appareils pour la détermination du point de fusion);
- e. preuve de conformité;
- f. le nettoyage, la désinfection, l'entretien de l'équipement de fabrication, de conditionnement et de contrôle (par exemple l'installation pour la déminéralisation de l'eau, les appareils à distiller, le réfrigérateur) et des infrastructures/locaux;
- g. la formation du personnel (par exemple sur l'adoption de mesures d'hygiène);
- h. l'utilisation de l'équipement de fabrication, de conditionnement et de contrôle lorsque nécessaire;
- i. la collecte et évaluation des données de «monitoring», si nécessaire (cf. chapitre 20.1.3.2, alinéa 5);
- j. la procédure en cas de déviations et de réclamations;
- k. les auto-inspections;
- l. d'autres activités, pour autant que l'assurance-qualité requise l'exige.

² Tout événement pouvant influencer la qualité des produits, inhérent aux procédés mentionnés dans le paragraphe qui précède, doit être documenté. Ces événements comprennent également la documentation de la réception des matières premières, des articles de conditionnement et toutes marchandises utilisées en fabrication. Le cas échéant, cette documentation doit comporter en particulier:

- a. le nom des matières premières et des articles de conditionnement (identique à celle figurant sur le bulletin de livraison et sur les récipients);
- b. la quantité reçue;
- c. le numéro de lot apposé par le fabricant;
- d. le nom du fournisseur;

³ La personne responsable doit examiner, dater et viser le compte rendu de la préparation galénique à la fin du processus.

⁴ La documentation concernant les matières premières utilisées (y compris le numéro de lot) ainsi que les indications complémentaires permettant de reproduire la fabrication sont considérées comme compte rendu de préparation pour la fabrication ad hoc. Demeurent réservées les dispositions légales concernant l'inscription des ordonnances et autres directives thérapeutiques dans l'ordonnancier.

20.1.4.7 Comptes rendus de conditionnement

¹ Le conditionnement de chaque lot des produits fabriqués par lots doit faire l'objet d'un compte rendu de conditionnement basé sur les instructions de conditionnement en vigueur. Le compte rendu de conditionnement peut être intégré au compte rendu de préparation galénique. Il doit être accompagné d'un exemplaire de l'étiquette utilisée. Si les étiquettes sont préparées avant le conditionnement, le compte rendu doit inclure une réconciliation entre les étiquettes préparées à l'avance et celles finalement utilisées.

² La documentation permettant de reproduire la fabrication tient lieu de compte rendu de conditionnement pour la fabrication ad hoc. Demeurent réservées les dispositions légales concernant l'inscription des ordonnances et autres directives thérapeutiques dans l'ordonnancier.

20.1.4.8 Comptes rendus de contrôle

¹ Les comptes rendus de contrôle doivent comporter:

- a. le nom du produit;
- b. la description de la forme pharmaceutique et son dosage;
- c. la désignation du lot;
- d. le nom du fabricant ou du fournisseur;
- e. les instructions pour le contrôle; toute déviation par rapport à la méthode définie doit être justifiée;

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

- e. la date de la réception des matières premières, des articles de conditionnement et toutes marchandises utilisées en fabrication

12/20.01.05

20.1.5 Production

20.1.5.1 Principe

Les opérations de production doivent assurer la qualité requise.

20.1.5.2 Généralités

¹ La production doit être exécutée par du personnel qualifié placé sous le contrôle du responsable technique.

² Seuls des matières premières, des produits intermédiaires et des articles de conditionnement approuvés et libérés en vue de leur usage peuvent être employés pour la production.

³ Tous les ustensiles et récipients doivent être propres et conservés au sec et à l'abri de la poussière.

⁴ A l'exception de la fabrication extemporanée, la production doit s'effectuer sur la base de procédures écrites dans lesquelles sont indiquées de façon détaillée toutes les opérations importantes à effectuer.

⁵ Toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires doivent être prises pour éviter les confusions.

⁶ Les différentes étapes de la production doivent être documentées.

⁷ L'équipement et les matériels doivent être appropriés à toutes les opérations de production.

⁸ Les produits et le matériel doivent être protégés des contaminations microbiennes et autres souillures à chaque étape de la production.

⁹ Tous les produits doivent être clairement étiquetés à chaque étape de la production. Les étiquettes et les indications apposées sur les récipients et sur l'équipement doivent être claires et univoques.

20.1.5.3 Prévention des contaminations croisées

Il faut prendre toutes les mesures techniques et organisationnelles nécessaires pour éviter les contaminations croisées.

20.1.5.4 Preuve de Conformité

¹ Pour assurer la qualité des médicaments, il convient d'utiliser des installations, des locaux, des équipements ainsi que des procédés de fabrication adéquats.

² L'étendue des travaux et de la documentation nécessaire pour apporter la preuve de conformité des installations, des locaux, des équipements et des procédés de fabrication utilisés dépend du potentiel de risques inhérent au médicament fabriqué.

³ Le potentiel de risque inhérent à un médicament est estimé à l'aune d'une évaluation du risque telle que prévue à l'Annexe 1b de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd; RS 812.212.1). Plusieurs critères, tels que le mode d'utilisation, la quantité produite chaque année, les risques inhérents au principe actif, les procédés de fabrication ainsi que le rapport entre les quantités fabriquées de médicaments fabriqués à façon et de médicaments destinés à être remis à la clientèle de l'établissement, sont pris en compte pour calculer un risque.

20.1 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités

⁴ Lorsque le calcul du risque tel que prévu dans l'OAMéd donne une valeur égale ou supérieure à 100 pour un médicament, il est dans tous les cas impératif de qualifier les installations, locaux et équipements et de valider les procédés de fabrication servant à sa fabrication.

⁵ Lorsque le calcul du risque, tel que prévu dans l'OAMéd, donne une valeur inférieure à 100 pour un médicament, on détermine, en fonction des risques, si et dans quelle mesure l'adéquation des installations, locaux, équipements et procédés de fabrication doit être vérifiée.

⁶ Si un seul et même procédé est appliqué à plusieurs produits (par exemple, remplissage aseptique de préparations individuelles comparables), une validation peut être limitée à la réalisation d'une seule étude basée sur un «worst-case scenario» et prenant en compte tous les critères pertinents pour l'ensemble des produits concernés.

⁷ En cas de modifications concernant les installations, les locaux et les équipements qualifiés, de même qu'en cas de changements de la composition, de la qualité des matières premières, des procédés de fabrication validés, il incombe à une personne dûment qualifiée d'évaluer, avant que lesdites modifications ne soient apportées, dans quelle mesure leurs effets sur la qualité des produits nécessitent une requalification, respectivement une revalidation.

⁸ Les validations effectuées doivent être réexaminées à intervalles appropriés, et selon des méthodes établies, afin de déterminer si elles sont encore valables. S'il s'avère, par exemple, qu'une validation est devenue caduque à la suite d'une série de petites modifications, dont chacune paraît mineure, il faut revalider le procédé en entier.

20.1.5.5 Matières premières

¹ Les matières premières utilisées pour la fabrication des médicaments doivent répondre aux spécifications et avoir été libérées.

² Les matières premières devraient être conservées dans leurs récipients originaux. Si elles sont transvasées dans des récipients de stockage, ceux-ci doivent être propres et pourvus d'une étiquette portant toutes les indications spécifiques du lot. On veillera à garantir la qualité pendant toute la durée d'utilisation. Il est interdit de mélanger les lots.

³ Si l'ouverture du récipient d'une matière première entraîne une diminution de sa durée de validité, on indiquera, sur l'emballage, une nouvelle date limite qui en tienne compte.

⁴ Les matières premières qui ne répondent pas aux exigences doivent être marquées de manière univoque et le fabricant en sera immédiatement informé. Elles doivent être détruites, retraitées ou retournées au fabricant ou au fournisseur.

20.1.5.6 Etape de préparation galénique

¹ Il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et de l'équipement avant toute préparation galénique; la zone doit être libre de tout produit ou matériel inutiles.

² Les produits intermédiaires doivent être conservés dans des conditions appropriées et étiquetés de manière univoque.

³ Le matériel restant après la préparation galénique doit en règle générale être détruit. Il ne peut être remis dans le stock qu'après vérification minutieuse.

20.1.5.7 Articles de conditionnement

¹ Seuls les articles de conditionnement adaptés à leur usage peuvent être utilisés. En particulier, la qualité des médicaments ne doit subir aucun préjudice à cause de la nature du récipient ou du système de fermeture. Les articles de conditionnement doivent, si nécessaire, permettre un traitement antimicrobien et offrir une protection suffisante contre les influences externes et les éventuelles contaminations.

² L'étiquetage doit satisfaire aux conditions énoncées au chapitre 17.1.5.2 de la Ph. Helv.

20.1.5.8 Opérations de conditionnement

¹ Les récipients doivent être propres avant leur utilisation.

² L'étiquetage doit se faire dès la fin du remplissage et la fermeture des récipients, afin d'éviter toute substitution ou erreur. Toute autre manière de procéder doit garantir une sécurité comparable.

On renoncera à remplir des récipients apportés par la clientèle.

20.1.5.9 Produits et matériels refusés, récupérés et retournés

¹ Les produits et les matériels refusés doivent être signalés clairement comme tels et stockés séparément.

² Le retraitement ou la récupération de produits non conformes aux spécifications doit être exceptionnel et autorisé par le responsable technique. Il doit être effectué conformément à une procédure écrite et être documenté.

³ Toutes les opérations de retraitement et de récupération doivent être effectuées après appréciation des risques encourus, y compris les effets éventuels sur la qualité du produit et sur sa conservation.

⁴ La personne responsable de la production doit évaluer s'il est nécessaire d'effectuer des contrôles supplémentaires sur tout produit retraité ou récupéré.

⁵ La personne en charge de la libération des produits retraités ou récupérés doit décider, après évaluation de tous les documents pertinents (et résultats de contrôles supplémentaires), si ceux-ci peuvent être libérés.

⁶ Les produits remis, qui ont été retournés et qui n'étaient donc plus sous le contrôle du fabricant, doivent en principe être détruits. Ce n'est qu'en l'absence de doute sur leur qualité que les produits concernés peuvent être réutilisés à titre exceptionnel et après évaluation critique par le responsable technique, conformément à une procédure écrite. La libération nécessaire pour ce faire doit être justifiée et documentée. En cas de doute par rapport à la qualité du produit, il ne doit ni être remis une nouvelle fois, ni être réutilisé.

12/20.01.06

20.1.6 Contrôle de la qualité

20.1.6.1 Principe

¹ Le contrôle de la qualité garantit en particulier que toutes les analyses nécessaires ont été effectuées et que chaque produit n'a été libéré qu'après avoir satisfait aux exigences de qualité.

² Le contrôle de la qualité et la libération doivent, si possible, être indépendants de la production.

20.1.6.2 Généralités

¹ L'équipement doit être approprié pour pouvoir effectuer toutes les analyses requises.

² Les analyses doivent être exécutées et documentées selon une procédure déterminée.

³ Les comptes rendus des analyses effectuées sur les matières premières doivent être conservés au moins un an après la durée de validité; les comptes rendus des analyses effectuées sur les produits finis doivent être conservés au moins un an après la date de péremption.

⁴ Le responsable technique répond de la qualité des matières premières, des produits intermédiaires, des produits finis et de leur libération.

20.1.6.3 Echantillonnage

¹ Les échantillons de référence doivent être caractéristiques du lot de matériels ou de produits dont ils sont issus.

² Des mesures de précaution doivent être prises lors du prélèvement des échantillons afin d'éviter toute souillure par des impuretés ou toute contamination croisée.

³ Les analyses d'identification d'une matière première doivent être faites sur des échantillons prélevés dans chaque récipient.

⁴ Un nombre approprié d'échantillons de référence des produits qui doivent être soumis à un contrôle analytique final doit être conservé au moins jusqu'à la date de péremption.

20.1.6.4 Contrôle

Contrôle de matières premières

¹ Les exigences concernant la qualité et les analyses découlent des prescriptions de la pharmacopée en vigueur en Suisse. Si celle-ci ne prévoit pas de dispositions convenant au cas considéré, on recourra à d'autres pharmacopées, formulaires ou standards reconnus par l'autorité (Institut, pharmaciens cantonaux). S'il n'existe pas de standards officiellement reconnus, il convient d'en définir et de les fonder scientifiquement (par des recherches personnelles ou documentés par la littérature spécialisée).

² L'identité du contenu de chaque récipient doit être garantie.

³ Les matières premières livrées par le fabricant ou le fournisseur doivent être munies d'un certificat d'analyse propre à chaque lot. La fiabilité du fabricant ou du fournisseur ayant délivré le certificat doit être vérifiée préalablement. Un *contrôle administratif d'entrée* portera sur la désignation du lot sur le bulletin de livraison, le certificat d'analyse et l'étiquette. On vérifiera si les

spécifications correspondent au standard de qualité (cas échéant à la Pharmacopée) et si le lot a été libéré sur la base de résultats conformes aux spécifications. Il convient également de vérifier pour chaque récipient l'étiquetage ainsi que l'intégrité du conditionnement et, le cas échéant, de la fermeture censée garantir l'inviolabilité. Ce contrôle doit être documenté.

⁴ Lorsque le fabricant ou le fournisseur garantissent la conformité des matières premières aux exigences de qualité au moyen d'un certificat pour chaque lot, on peut limiter le contrôle aux analyses d'identité.

Le contrôle d'identité des matières premières se fait en règle générale sur la base des examens d'identité de la Pharmacopée ou d'autres méthodes appropriées. Si l'identité est examinée de manière différente, le responsable technique devra fonder son choix sur une appréciation du risque documentée.

On ne peut renoncer complètement au contrôle d'identité des matières premières que lorsque le fournisseur

- peut garantir l'identité pour chaque récipient et
- est titulaire d'une autorisation d'exploitation idoine délivrée par Swissmedic.

⁵ Les médicaments prêts à l'emploi libérés, qui sont utilisés comme matières premières, ne font en général pas l'objet de contrôles.

Contrôle des produits finis

⁶ Les exigences et contrôles de qualité prennent en compte les caractéristiques du produit, son utilisation ainsi que les risques inhérents à sa fabrication. Dans certains cas justifiés, le responsable technique peut, compte tenu de son appréciation du risque, renoncer à un contrôle analytique final.

⁷ Les médicaments ayant fait l'objet d'une fabrication ad hoc ne sont en général pas soumis à des contrôles analytiques de la qualité.

Réactifs de laboratoire utilisés pour les analyses

⁸ Les réactifs de laboratoire préparés d'avance doivent porter leur date de préparation et leur durée de validité.

20.1.6.5 Libération

¹ Le responsable technique répond de la qualité des médicaments fabriqués et documente leur libération. A cet effet, il examine en particulier les documents de fabrication et de contrôle.

² En les libérant, il confirme la conformité des médicaments aux spécifications et aux procédés de fabrications en vigueur, ainsi que le respect des présentes règles de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

12/20.01.07

20.1.7 Fabrication en sous-traitance

mandataire et une troisième partie au contrat doit assurer que des informations sur la fabrication et des informations critiques sont disponibles, exactement comme cela était convenu entre le mandant de départ et son mandataire.

20.1.7.1 Principe

¹ En fonction des conditions locales, les mandats de sous-traitance peuvent inclure des opérations de fabrication tels que la préparation galénique, le conditionnement ou le contrôle de la qualité, ainsi que des prestations ayant des répercussions notables sur la qualité des produits fabriqués ou sur les résultats des analyses, tels que les opérations de nettoyage ou l'entretien des principaux appareils et installations.

² Toutes les tâches qui peuvent influencer sur la qualité des produits fabriqués et qui sont sous-traitées à des tiers doivent faire l'objet de contrats écrits. Ceux-ci sont de nature technique et visent à éviter tout malentendu et à garantir des produits de qualité satisfaisante.

³ Dans des cas isolés, la fabrication ou le contrôle d'une fabrication ad hoc peuvent être délégués sans contrat écrit (c'est-à-dire sans mandat); cette situation doit être documentée.

20.1.7.2 Généralités

¹ Le mandant et le mandataire doivent conclure un contrat écrit précisant clairement le mandat ainsi que les exigences, les tâches et les responsabilités dévolues à chaque partie.

² Le contrat est approuvé et signé par le mandataire et par le responsable technique du mandant.

20.1.7.3 Le mandant

¹ Le mandant doit indiquer clairement dans le contrat quelle est la portée des prestations qu'il attend et quelles sont les exigences qui s'appliquent.

² Le mandant est tenu de s'assurer que le mandataire est compétent et, le cas échéant, qu'il est titulaire d'une autorisation d'exploitation correspondant aux travaux à effectuer.

³ Le mandant doit s'assurer que toutes les tâches effectuées en sous-traitance par le mandataire l'ont été conformément aux exigences, que les produits fabriqués qui lui sont livrés par le mandataire répondent bien à leurs spécifications et qu'ils ont été libérés par un responsable technique. Le mandant est responsable de la libération finale.

20.1.7.4 Le mandataire

¹ Le mandataire doit disposer des locaux, de l'équipement, des connaissances et du personnel appropriés en vue d'effectuer le mandat conformément aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités et remplir les exigences propres au produit.

² Toutes les activités doivent être exécutées conformément au contrat.

³ Toutes les prestations et tous les résultats non conformes aux exigences définies dans le contrat doivent être signalés au responsable technique du mandant.

⁴ Il est interdit au mandataire de sous-traiter à des tiers, sans évaluation préalable et sans accord du mandant, des tâches qui lui étaient confiées dans le contrat conclu. Un accord entre le

20.1.7.5 Le contrat

¹ Le contrat établi entre le mandant et le mandataire doit préciser leurs responsabilités respectives concernant la préparation galénique, le conditionnement, le contrôle de la qualité de matières premières, de produits intermédiaires, de produits finis et de matériels de conditionnement, ainsi que les prestations pertinentes pour la qualité et la libération.

² Le contrat doit préciser qui est responsable de la conservation des compte rendus et des échantillons de référence.

³ Le contrat doit accorder au mandant le droit d'auditer l'entreprise du mandataire et de consulter à tout moment les documents pertinents pour la qualité.

12/20.01.08

12/20.01.09

20.1.8 Réclamations et retraits de produits

20.1.8.1 Principe

Toute réclamation concernant la qualité des produits finis (erreur, défaut, réclamations et autres signes de problème de qualité) doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Afin de pouvoir retirer rapidement et efficacement tout produit gravement défectueux, il est nécessaire de prévoir un schéma approprié décrivant les actions à entreprendre et leur déroulement.

20.1.8.2 Réclamations concernant la qualité

¹ Toute réclamation concernant la qualité doit être étudiée de façon approfondie. Il faut prendre les mesures appropriées afin de garantir que les défauts constatés ne se reproduisent plus. La provenance et le contenu des réclamations, les mesures prises et les contrôles effectués doivent être enregistrés par écrit. Le compte rendu de fabrication devra mentionner cette documentation.

² Si un produit défectueux est décelé, il convient de déterminer si la remise de ce produit doit être arrêtée à titre conservatoire et si d'autres produits sont concernés. Le problème doit être analysé de manière exhaustive.

20.1.8.3 Retraits

¹ Lorsqu'un défaut susceptible de porter atteinte à la santé est constaté, il faut procéder sans délai au retrait du produit et en informer l'autorité concernée.

² La procédure générale concernant l'organisation du retrait doit être établie par écrit.

³ Les produits retirés doivent être marqués comme tels et stockés séparément. Dans l'attente d'une décision sur la démarche ultérieure, il faut s'assurer qu'ils ne soient pas distribués par erreur.

⁴ Le déroulement du retrait doit être documenté notamment par un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées.

20.1.9 Auto-inspection

20.1.9.1 Principe

Le système de gestion de la qualité, comportant les aspects concernant le personnel, les locaux, l'équipement, les documents, la production, le contrôle de qualité, la distribution des médicaments, les dispositions prises pour traiter les réclamations, ainsi que la fabrication en sous-traitance, doit être examiné à intervalles réguliers afin de vérifier sa conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication. Cet examen doit être documenté.

12/20.02.00

12/20.02.B

20.2 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments stériles en petites quantités (annexe médicaments stériles)

12/20.02.A

20.2.A Introduction

20.2.A.1 But

Le présent chapitre complète le chapitre «20.1 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités» et établit les règles à respecter en matière de fabrication de médicaments stériles en petites quantités.

Les éléments complémentaires incluent des méthodes de fabrication de médicaments stériles:

- Stérilisation dans le récipient final
- Fabrication aseptique

20.2.A.2 Champ d'application

Les présentes règles énoncent tout d'abord celles qui s'appliquent à tous les médicaments stériles. Si nécessaire, elles sont complétées par des instructions spécifiques concernant la fabrication d'une catégorie de produits donnée.

Elles ne s'appliquent pas à la préparation de l'administration de médicaments stériles, y compris la reconstitution de médicaments stériles autorisés (voir chapitre «20.2.B Glossaire»).

20.2.B Glossaire

Dispositif de transfert

Unité amovible ou fixe, permettant de transférer du matériel dans ou hors d'un récipient ou d'un isolateur, sans que ce matériel n'entre en contact avec l'environnement extérieur.

Filtration stérile

Filtration d'une solution au travers d'un filtre ou d'une membrane qui retient les bactéries.

Isolateur

Unité étanche qui garantit, grâce à l'utilisation de technologies de confinement, un environnement de travail clos et contrôlé.

Préparation de l'administration de médicaments stériles

Toute manipulation consécutive à la fabrication qui est nécessaire pour mettre un médicament stérile sous une forme administrable (voir aussi la définition du terme «reconstitution de médicaments stériles»).

Principe actif potentiellement nuisible pour la santé

Principe actif utilisé pour la fabrication d'un produit donné qui, en raison de son action ou de ses propriétés potentiellement toxiques ou sensibilisantes, présente un risque pour la santé d'un patient qui recevrait un médicament contaminé par ledit principe actif (contamination croisée) Exemple de principe actif potentiellement nuisible: un cytostatique ou un antibiotique bêta-lactame.

On utilise aussi au niveau international le terme «substance hautement sensibilisante».

Procédé fermé (système clos)

Procédé de fabrication d'un produit stérile, lors duquel des matières premières ou des solutions stériles sont transférées directement ou au moyen d'un dispositif de transfert stérile dans un récipient préalablement stérilisé et étanche, sans que la solution n'entre en contact avec l'environnement extérieur. Sous réserve de l'observation de mesures de précaution correspondantes (production en zone d'atmosphère contrôlée de classe A et respect des prescriptions idoines), il est possible de considérer l'aspiration d'une solution à partir d'une ampoule ouverte immédiatement avant l'aspiration comme un procédé fermé.

Reconstitution de médicaments stériles

Préparation de l'administration de médicaments stériles autorisés conformément à l'information professionnelle ou à l'information destinée aux patients (voir aussi la définition du terme «préparation de l'administration de médicaments stériles»).

Sanitiser

Réduction du nombre de germes.

Zone d'atmosphère contrôlée

Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes..

12/20.02.01

20.2.1 Système d'assurance-qualité

Les exigences du chapitre «20.1.1 Système d'assurance-qualité» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

12/20.02.02

20.2.2 Personnel

Les exigences du chapitre «20.1.2 Personnel» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles du chapitre 20.1.2.

20.2.2.1 Exigences générales

¹ Toutes les personnes qui interviennent dans le cadre de la fabrication de médicaments stériles doivent être conscientes des conséquences possibles de tout écart par rapport aux processus validés, tant pour la qualité du produit que pour la sécurité du patient et du personnel.

² Le responsable de la fabrication de produits stériles doit avoir les connaissances requises en matière de technologie pour les zones d'atmosphère contrôlée et pour les systèmes de traitement de l'air, afin de comprendre les aspects critiques pour la qualité des locaux et équipements (p. ex. systèmes d'aération, filtres HEPA, autoclaves, postes de travail à flux d'air laminaire, isolateurs, etc.).

20.2.2.2 Formations initiale et continue

¹ La fabrication de médicaments stériles doit être faite par un personnel dûment formé. Les formations doivent garantir que le personnel:

- connaît suffisamment les Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments en petites quantités ainsi que les mesures d'assurance de la qualité spécifiques qui en découlent;
- fait preuve de compétences pratiques nécessaires à la fabrication de médicaments stériles;
- dispose des connaissances en microbiologie pertinentes pour la fabrication de médicaments stériles.

² La compétence de toute personne qui intervient dans la fabrication de médicaments stériles doit être régulièrement vérifiée. Si nécessaire, de nouvelles formations théoriques et/ou pratiques doivent être suivies.

20.2.2.3 Hygiène du personnel

¹ Les montres-bracelets, le maquillage et les bijoux doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée.

² Le changement des vêtements et le lavage doivent être effectués selon une procédure écrite.

³ Il est interdit de manger, de boire et de fumer dans une zone d'atmosphère contrôlée.

20.2.2.4 Habillement

¹ Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux opérations de fabrication et aux classes des zones d'atmosphère contrôlée. Ils doivent en outre être portés et changés de façon à protéger le produit des contaminations.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous:

Classe D: les cheveux, les bras et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement protecteur nor-

mal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

Classe C: les cheveux, les bras et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit libérer pratiquement ni fibres ni particules.

Classe A ou B: une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste; le visage doit être complètement recouvert pour éviter l'émission de particules; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit libérer pratiquement ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

Le contrôle visuel de l'intégrité des vêtements et de leur jointure est important.

² Les vêtements personnels ne devraient pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou sanitisé adéquatement) doit être fourni à chaque opérateur en zones de classe A ou B, lors de chaque séance. Les gants doivent être régulièrement sanitisés pendant les opérations; les masques et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

³ La fréquence de lavage des vêtements est déterminée en fonction des opérations de fabrication effectuées. Les vêtements portés en zones d'atmosphère contrôlée de classe C et B doivent être lavés avec des produits biocides ou être exposés à une irradiation gamma.

12/20.02.03

20.2.3 Locaux et équipements

Les exigences énoncées au chapitre «20.1.3 Locaux et équipements» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles du chapitre 20.1.3.

20.2.3.1 Exigences générales

¹ La production doit se dérouler dans un environnement présentant un risque de contamination minimal pour les produits et le matériel.

² Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum.

³ En cas de fabrication de médicaments contenant des principes actifs potentiellement nuisibles pour la santé (p. ex. cytostatiques), des mesures complémentaires doivent être prises afin d'empêcher tout contact avec le personnel qui les manipule durant les opérations de fabrication.

20.2.3.2 Zone de fabrication

¹ Dans la zone de fabrication, toutes les surfaces apparentes doivent être lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage et, le cas échéant, de désinfectants.

² Pour diminuer l'accumulation de poussières et pour faciliter le nettoyage, il ne doit pas y avoir de recoins difficiles à nettoyer. Les saillies, les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum. Les portes doivent être d'un modèle ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer. Les portes coulissantes ne sont donc pas souhaitables.

³ Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espace supérieur.

⁴ Les canalisations et les gaines doivent être installées de façon à ne pas créer de surfaces difficiles à nettoyer.

⁵ Pour la fabrication de médicaments stériles, on distingue quatre classes de zones d'atmosphère contrôlée (A, B, C et D), qui correspondent aux exigences applicables à l'environnement (cf. chapitre «20.2.10 Surveillance»). La classe de la zone d'atmosphère contrôlée est déterminée en fonction des opérations qui y sont effectuées et des produits qui y sont fabriqués.

En conséquence, pour chaque zone d'atmosphère contrôlée ou pour plusieurs zones d'atmosphère contrôlée, il convient de définir des spécifications pour les conditions «en activité» (état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs) et pour les conditions «au repos» (état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste). Afin de respecter les conditions spécifiques, une filtration appropriée de l'air (filtres à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA) terminaux pour les classes de zones d'atmosphère contrôlée A, B et C) et une fréquence suffisante des renouvellements d'air doivent être définies. Afin d'atteindre de manière fiable les conditions «en activité», les locaux doivent être conçus de manière à ce qu'à la fin d'un processus de production, ils retrouvent les conditions «au repos» après un bref temps d'épuration de 15 à 20 minutes (valeur guide).

⁶ La production de médicaments stériles doit se dérouler dans des locaux équipés à cet effet avec des sas, qui permettent l'accès du personnel et l'introduction de matériel et d'équipements. Les vestiaires doivent être conçus comme des sas et utilisés de manière à diminuer au maximum les contaminations microbienne et particulaire des vêtements protecteurs. Ces locaux doivent en outre être efficacement ventilés avec de l'air filtré. La dernière zone du vestiaire doit relever, «au repos», de la même classe que la zone à laquelle elle mène.

⁷ Les différentes portes d'un sas ne doivent pas être ouvertes en même temps. Un système d'intervérouillage ou une alerte visuelle et/ou sonore, par exemple, doit être utilisé en vue d'empêcher l'ouverture simultanée de plus d'une porte.

⁸ Une alimentation en air filtré doit maintenir en toutes circonstances une pression positive et une circulation d'air par rapport aux zones voisines de classe inférieure et doit ventiler efficacement la zone. Les écarts de pression entre pièces adjacentes relevant de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals (valeurs guides). Une attention particulière doit être apportée à la protection de la zone de plus haut risque, c'est-à-dire à l'environnement immédiat auquel sont exposés les produits et les accessoires propres destinés à être en contact avec ces derniers. Les différentes recommandations concernant l'alimentation en air et les différences de pression doivent au besoin être modifiées lorsqu'il est nécessaire de prévenir la propagation de médicaments contenant des principes actifs potentiellement nuisibles pour la santé. Des moyens de décontamination des équipements et le traitement de l'air extrait de la zone peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas.

⁹ Il doit être démontré que le schéma aéraulique ne présente pas de risque de contamination. Il faut, par exemple, éviter que la circulation de l'air n'entraîne les particules provenant d'une personne, d'une opération ou d'une machine vers une zone de plus haut risque pour le produit.

¹⁰ Il convient de s'assurer que toute déficience dans l'alimentation en air est détectée. S'il est important de maintenir une différence de pression entre différentes zones, un capteur de pression doit être installé afin de pouvoir relever à tout moment le différentiel de pression.

¹¹ Les éviers doivent être exclus des zones de classe A et B. Dans les autres zones, des systèmes anti-retour doivent être installés entre les machines ou les éviers et les canalisations. Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlée de classe inférieure doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux. Les éviers et les canalisations d'évacuation doivent en outre être régulièrement contrôlés et désinfectés. Quant aux lave-mains, ils ne doivent en principe être installés que dans la première partie des vestiaires.

¹² Si une pièce comporte plusieurs postes de travail, une appréciation du risque documentée doit être faite et des mesures appropriées doivent être prises avant que plusieurs produits différents soient manipulés simultanément.

20.2.3.2.1 Zones de fabrication pour des produits stérilisés dans leur récipient final

¹ La plupart des produits intermédiaires et finis doivent être fabriqués dans une zone de classe D au minimum, afin que les risques de contamination particulaire et microbienne puissent être réduits le plus possible. La fabrication doit être effectuée dans un local de classe C s'il existe un risque inhabituel de contamination microbiologique du produit qui serait dû, par exemple, au fait qu'il constitue un milieu favorable à la croissance des micro-organismes (p. ex. crèmes hydrophiles ou suspensions aqueuses)

ou que sa stérilisation ne doive pas intervenir avant une longue période de conservation.

² Le remplissage des produits destinés à être stérilisés dans leur récipient final doit être réalisé dans un local de classe C au moins.

Lorsqu'il existe dans certains cas un risque inhabituel de contamination du produit au contact de l'environnement en raison, par exemple, de la lenteur de l'opération de remplissage, de la largeur d'ouverture des récipients ou de la nécessité d'exposer les produits pendant plus de quelques secondes avant de les sceller, le remplissage doit être effectué à un poste de travail de classe A se trouvant dans un local de classe C au moins.

Tableau 20.2.3.2.1-1: Exemples d'opérations de fabrication de produits stérilisés dans leur récipient final, qui doivent être effectuées dans des classes différentes

Classe	Exemples d'opérations pour des produits stérilisés dans leur récipient final
A	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels.
C	Fabrication de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits.
D	Fabrication de solutions aux fins de remplissage.

20.2.3.2.2 Zones de fabrication pour la fabrication aseptique

¹ Après nettoyage, les accessoires doivent être manipulés dans un local de classe D au moins.

La fabrication de solutions qui doivent subir ultérieurement une filtration stérilisante doit être effectuée dans un local de classe C.

Si les solutions ne subissent pas de filtration stérilisante au cours du processus de fabrication, le matériel et produits doivent être stériles et être préparés pour la fabrication dans un local de classe A.

La manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement (procédés ouverts et clos) doivent être effectués dans un local de classe A, comme à un poste de travail à flux d'air laminaire (FAL) ou dans un isolateur en surpression.

Tableau 20.2.3.2.2-1 Exemples d'opérations de fabrication aseptique qui doivent être réalisées dans différentes classes:

Classe	Exemples d'opérations de fabrication aseptique
A	Fabrication et remplissage aseptique
C	Fabrication de solutions destinées à être filtrées
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage

² Dans des locaux placés en sous-pression pour protéger le personnel et l'environnement des contaminations ne peuvent être fabriqués que des médicaments contenant des principes actifs potentiellement nuisibles pour la santé (par exemple des cytostatiques). Afin d'éviter toute contamination des médicaments, des mesures de précaution appropriées doivent être prises, telles qu'un environnement immédiat ventilé avec un air de qualité adéquate ou des systèmes de sas en surpression.

Un poste de travail à flux d'air laminaire (FAL) n'est pas adapté à la fabrication de médicaments contenant des principes actifs potentiellement nuisibles pour la santé (par exemple des cytostatiques). Pour ce faire, il est nécessaire d'utiliser un isolateur ou un poste de travail de sécurité biologique de classe II (PSB II), dans

lequel le flux d'air est orienté verticalement, de haut en bas, et non en direction de l'opérateur.

Pour garantir le fonctionnement adéquat des postes de travail de sécurité biologique de classe II, ceux-ci devraient fonctionner en permanence. Le fonctionnement permanent du poste de travail de sécurité biologique de classe II peut aussi être assuré en mode «standby» (vitre frontale abaissée), avec une ventilation réduite.

Si le poste de travail de sécurité biologique de classe II ne fonctionne pas en permanence, un temps de fonctionnement préliminaire suffisant devrait être garanti afin d'atteindre les conditions de propreté exigées.

³ Etant donné qu'un produit fabriqué dans des conditions aseptiques ne nécessite pas de filtration stérilisante finale, la contamination microbiologique de l'environnement dans lequel se déroule la fabrication est de la plus haute importance. C'est pourquoi il doit être surveillé et seuls les opérateurs autorisés peuvent y accéder. Sans justification, l'environnement immédiat du FAL et du PSB II doit remplir les conditions de la classe B et, pour un isolateur destiné à un usage pharmaceutique, de la classe D.

Tableau 20.2.3.2.2-2 Aperçu des classes minimales exigées

	Zone de travail	Zone de travail
FAL/PSB II	Classe A	Classe B
Isolateur	Classe A	Classe D

20.2.3.2.3 Appréciation du risque

¹ Toute justification pour un environnement (pour les produits stérilisés dans leur récipient final) ou un environnement immédiat (pour les produits fabriqués dans des conditions aseptiques) d'une classe inférieure doit s'appuyer sur une appréciation du risque documentée. Les facteurs à prendre en compte lors d'une telle appréciation peuvent, par exemple, être:

- a. Intervalle entre la production et l'utilisation
- b. Utilisation d'un procédé fermé (cf. Glossaire)
- c. Type et composition du produit
- d. Voie d'administration du produit
- e. Durée d'utilisation du produit
- f. Le risque inhérent au produit pour la santé du personnel prenant part à sa fabrication (p. ex. médicaments contenant des principes actifs potentiellement nuisibles pour la santé, tels que des cytostatiques)

² Afin de minimiser le risque de contaminations croisées, certains locaux doivent être réservés à la fabrication de certains produits, en particulier ceux qui contiennent des principes actifs potentiellement nuisible pour la santé, à l'instar des cytostatiques. Il n'est possible de fabriquer dans ces locaux d'autres produits que si les appréciations des risques requises ont été effectuées et que si les mesures de précaution nécessaires ont été prises.

20.2.3.2.4 Nettoyage

¹ Les zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyées à intervalles réguliers, selon une procédure documentée et approuvée. Le personnel en charge du nettoyage doit être dûment formé à cette tâche. La formation doit inclure des aspects pertinents des BPF ainsi que les éventuels risques liés aux produits et être documentée. La compétence des personnes en charge du nettoyage doit être vérifiée avant qu'elles ne soient autorisées à travailler seul.

² Les équipements utilisés pour le nettoyage doivent être utilisés et stockés de manière à en minimiser le risque de contamination. Les serpillères doivent être jetées ou stérilisées après chaque utilisation.

³ Les détergents et désinfectants ne doivent contenir aucun micro-organisme vivant et ceux qui sont utilisés dans des zones de classe A et B doivent être stériles et ne contenir aucune spore.

⁴ L'efficacité des procédures de nettoyage doit être démontrée régulièrement, en effectuant des prélèvements de surface avec des écouvillons ou des géloses de contact.

⁵ L'utilisation d'agents sporicides doit être envisagée afin de diminuer la contamination par des micro-organismes sporulants.

⁶ Un délai d'utilisation après ouverture doit être fixé pour les détergents et désinfectants dans les zones d'atmosphère contrôlée.

20.2.4 Documents

Les exigences du chapitre «20.1.4 Documentation» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

12/20.02.05

20.2.5 Production

Les exigences du chapitre «20.1.5 Production» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles du chapitre 20.1.5.

20.2.5.1 Exigences générales

¹ Le risque élevé inhérent à la production de médicaments stériles est réduit par le fait qu'elle ait lieu dans des zones d'atmosphère contrôlée et selon des méthodes de travail définies de manière à satisfaire des critères d'assurance-qualité.

² Toutes les étapes de travail permettant la production de produits stériles doivent être décrites de manière exhaustive (descriptions de processus, POS) afin de garantir l'obtention d'un produit stérile avec la qualité exigée.

³ Tous les procédés de stérilisation ainsi que l'efficacité de tout nouveau procédé doivent être validés.

⁴ Une attention particulière doit être portée aux méthodes de stérilisation non décrites dans la Pharmacopée, ou lorsque la méthode est appliquée à un produit autre qu'une vraie solution aqueuse ou qu'une vraie solution huileuse.

⁵ Afin d'éviter toute erreur, une vigilance particulière s'impose lorsque des produits similaires, destinés à différents patients, sont fabriqués pendant un même cycle de production, par exemple des concentrations différentes d'une même préparation cytotoxique.

⁶ La contamination microbiologique de matières premières doit être faible.

⁷ Dans la mesure du possible, les matériaux susceptibles de libérer des fibres ne doivent pas être introduits dans les zones d'atmosphère contrôlée.

⁸ Des mesures doivent être prises, le cas échéant, pour minimiser la contamination particulière des produits finis.

⁹ Après remplissage, le récipient doit être scellé hermétiquement.

20.2.5.2 Stérilisation par la chaleur humide

¹ Chaque cycle de stérilisation doit être enregistré et les enregistrements doivent être approuvés dans le cadre de la procédure de libération.

² Pour qu'une stérilisation soit efficace, la totalité des produits doit être soumise au traitement requis. La conception du procédé doit garantir une bonne exposition au traitement. L'efficacité de la méthode de stérilisation doit être contrôlée lors de sa première application, puis à intervalles déterminés et après chaque modification apportée à l'équipement ou à la méthode elle-même. Ces intervalles sont déterminés en fonction des risques.

³ Des schémas de chargement validés doivent être établis. Pour ce faire, il peut être utile de prendre des photos de l'ordonnement ou de faire des schémas détaillés afin de s'assurer que le chargement se fera toujours de la même manière.

⁴ La température et la pression doivent être enregistrées lors de chaque cycle de stérilisation. Si une méthode autre que celles décrites dans la Pharmacopée est appliquée, les valeurs obtenues doivent être vérifiées régulièrement au moyen de tableaux indiquant la pression de vapeur. Les systèmes de surveillance et

leurs enregistrements doivent fonctionner indépendamment du système de pilotage.

⁵ Des tests d'étanchéité et d'évacuation de l'air hors de la chambre doivent être effectués à intervalles réguliers.

⁶ La vapeur utilisée pour la stérilisation doit être de qualité convenable et ne pas contenir d'additifs en quantité telle qu'ils pourraient contaminer le produit ou le matériel.

20.2.5.3 Production aseptique

¹ Les principales étapes de la production aseptique sont les suivantes:

- Installation et maintenance du poste de travail conformément aux exigences applicables au poste de travail et à son environnement
- Préparation et manipulation du matériel, en particulier sa désinfection
- Transfert des matières premières et matériel dans la zone de production
- Application de techniques de base de production aseptique, telles que ne pas toucher les surfaces critiques, bien positionner le matériel sous le flux laminaire, utiliser du matériel spécifique et sanitiser régulièrement les gants
- Séparation du matériel et organisation des transferts de matériel de manière à éviter toute contamination croisée et toute confusion de produits
- Élimination des produits et déchets de la zone d'atmosphère contrôlée (vide de ligne)
- Restriction au minimum du nombre de personnes présentes dans le local
- Introduction, de préférence, de matériel stérile dans les zones d'atmosphère contrôlée de classes A et B, comme des gélouses de contact, des écouvillons et du matériel de nettoyage. Si tel n'est pas possible, des mesures de décontamination suffisante doivent être prises.

² Les validations de procédés aseptiques dans les étapes de production doivent être faites avec des milieux de culture complexes afin de simuler le travail dans des conditions aseptiques (Media Fills). Les simulations des procédés ont également pour objet de vérifier si les opérateurs prenant part à la production aseptique disposent des compétences et aptitudes spécifiques en matière de techniques de production aseptique.

Les tests de simulation des procédés doivent être réalisés avant la première production et à intervalles réguliers, en fonction des risques et dès que des modifications significatives sont apportées aux équipements ou au procédé. La justification de la fréquence de ces tests réguliers doit être documentée. Mais ils doivent être effectués au moins une fois par an.

³ Les simulations de procédés doivent être planifiées puis réalisées et:

- inclure un nombre d'unités fabriquées approprié au regard du volume de production,
- tenir compte du matériel d'emballage primaire habituellement utilisés,
- représenter le plus fidèlement possible les procédés routiniers de la fabrication aseptique, c'est-à-dire les opérations courantes et
- inclure toutes les étapes critiques de la production.

Ils peuvent en outre prendre en compte les situations considérées comme les cas les plus défavorables, par exemple la présence du nombre maximal autorisé de personnes.

Le choix des milieux de culture doit dépendre d'une part de la forme pharmaceutique du produit, et d'autre part, de la sélectivité, de la limpidité, de la concentration et de l'aptitude à la stérilisation du milieu de culture.

Les récipients contenant les milieux de culture doivent être incubés à une température adéquate. Il convient en l'occurrence de veiller à ce que toutes les surfaces entrent en contact avec le milieu de culture. Les récipients remplis doivent incuber pendant 14 jours au minimum et ne pas se troubler pendant toute cette période. En général, ils sont maintenus pendant 7 jours au moins à une température de 20 à 25°C puis, jusqu'à la fin des 14 jours au minimum, à 30 à 35°C. Pour de plus amples informations, nous renvoyons au document PIC/S PI 007.

Les résultats doivent être évalués et, en cas de non-conformités par rapport aux exigences, des mesures correctives préalablement définies doivent être prises. De plus, toute contamination doit faire l'objet d'une analyse complète, même lorsqu'un défaut d'étanchéité d'un récipient est suspecté.

20.2.5.4 Production aseptique de médicaments contenant des principes actifs potentiellement nuisibles pour la santé (p. ex. cytostatiques)

Les risques liés aux médicaments contenant des principes actifs potentiellement nuisibles pour la santé (p. ex. cytostatiques) doivent être minimisés grâce à des mesures adaptées.

Exemples de mesures techniques concernant la production:

- a. Production selon des instructions individuelles en cas de composition spécifique pour un patient donné
- b. Utilisation de matériel à usage unique comme emballage primaire
- c. Utilisation de procédés de production fermés
- d. Utilisation d'emballages primaires en plastique
- e. Conditionnement des produits fabriqués sous film ou dans des sacs hermétiques.

Des mesures de protection doivent également être prises pour le personnel qui fabrique ces produits. La brochure «Mesures de protection relatives à la manipulation des médicaments» de la SUVA contient des recommandations pour la protection des employés.

20.2.6 Contrôle de la qualité

Les exigences du chapitre «20.1.6 Contrôle de la qualité» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles du chapitre «20.1.6 Contrôle de la qualité».

20.2.6.1 Exigences générales

¹ Il n'est pas nécessaire de faire une analyse microbiologique de chaque lot.

Il est ainsi possible de définir un programme prévoyant soit des analyses microbiologiques régulières des unités fabriquées sur une période donnée, soit des simulations de procédés avec des milieux de culture.

² Chaque croissance de micro-organismes dans un produit fabriqué doit être investiguée et consignée dans un rapport de non-conformités.

³ Les prélèvements d'échantillons dans le récipient final (une fois la fabrication terminée) et dans les unités à remettre peuvent compromettre l'intégrité du produit et sont donc déconseillés. L'intégrité totale des récipients tels que les ampoules en verres ou en plastique, qui ont été thermo-soudés, doit être prouvée.

⁴ Les employés du laboratoire d'analyse doivent avoir des connaissances complètes en microbiologie et connaître les exigences liées aux médicaments stériles.

12/20.02.07

20.2.7 Fabrication en sous-traitance

Les exigences du chapitre «20.1.7. Fabrication en sous-traitance» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

12/20.02.08

20.2.8 Réclamations et retraits de produits

Les exigences du chapitre «20.1.8 Réclamations et retraits de produits» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

12/20.02.09

12/20.02.10

20.2.9 Auto-inspection

Les exigences du chapitre «20.1.9 Auto-inspection» s'appliquent également à la fabrication de médicaments stériles.

20.2.10 Surveillance (Monitoring)

Le risque de contamination microbienne est inhérent à la production de médicaments stériles. L'ampleur de ce risque dépend de l'opération de fabrication concernée. Pour le maîtriser, les zones d'atmosphère contrôlée sont subdivisées en classes de A à D. Dans le cadre de la qualification, on vérifie que les zones correspondent bien aux classes exigées. En sus de la qualification, une surveillance de l'environnement est effectuée, afin de vérifier les conditions «en activité». Le but est d'assurer que les zones, les procédés et le personnel satisfont aux conditions requises également après la fin de la phase de qualification.

20.2.10.1 Qualification

¹ Dans le cadre de la qualification, on vérifie si «au repos» et en l'absence du personnel, les zones d'atmosphère contrôlée pour la fabrication satisfont aux conditions exigées pour la classe correspondante. Ces contrôles ont lieu:

- Au moment de la mise en service
- Après des modifications ou des travaux d'entretien
- De manière répétée, à une fréquence définie

Tableau 20.2.10.1-1 Valeurs-limites pour les particules en suspension dans l'air des zones d'atmosphère contrôlée

Classe	Au repos		En activité	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A	3'520	20	3'520	20
B	3'520	29	352'000	2'900
C	352'000	2'900	3'520'000	29'000
D	3'520'000	29'000	Non défini	Non défini

Nombre maximal autorisé de particules en suspension par m³ d'air environnant

(de taille égale ou supérieure aux tailles précisées)

Pour de plus amples informations sur la classification, reportez-vous à l'Annexe 1 du Guide PE 009 du PIC/S.

² Tests de qualification

Tableau 20.2.10.1-2 Fréquence habituelle des tests de qualification

	Zone de travail (classe A)	Environnement immédiat
Poste de travail à flux d'air laminaire (FAL)		
Poste de travail de sécurité biologique de classe II (PSB II)		
Mesures du nombre de particules	Annuellement	Annuellement
Mesures du taux de renouvellement d'air par heure	--	Annuellement
Mesures des vitesses de flux d'air dans la zone de travail	Annuellement	--
Vérification de l'intégrité des filtres HEPA (absence de fuite)	Annuellement	Annuellement
Isolateur		
Mesures du nombre de particules	Annuellement	Annuellement
Mesures du taux de renouvellement d'air par heure	--	Annuellement
Vérification du fonctionnement de l'alarme de l'isolateur	Annuellement	--
Contrôle de l'absence de fuite au niveau de l'isolateur	Annuellement	--
Vérification de l'intégrité des filtres HEPA (absence de fuite)	Annuellement	Annuellement

20.2.10.2 Surveillance de l'environnement

¹ La surveillance obligatoire de l'environnement doit être établie à l'appui d'une appréciation du risque (cf. chapitre «21.1.1 Gestion de la qualité / appréciation du risque»). Il s'agit en l'occurrence de définir les méthodes de prélèvement des échantillons, les fréquences des opérations de surveillance ainsi que le nombre et la taille des échantillons pour la surveillance microbiologique et physique. Le présent chapitre indique les fréquences habituelles des opérations de surveillance de l'environnement et toute autre manière de procéder doit être justifiée.

Outre les facteurs de risque cités au chapitre «21.1.1 Gestion de la qualité / appréciation du risque», les circonstances suivantes peuvent conduire à une plus grande fréquence des opérations de surveillance de l'environnement:

- a. Non-conformités (p. ex. résultats d'opérations de surveillance qui dépassent les valeurs-limites)
- b. Modifications
- c. Augmentation du niveau d'activités dans la zone d'atmosphère contrôlée pour la fabrication

Circonstances qui peuvent justifier une moindre fréquence des opérations de surveillance:

- a. Utilisation de procédés de production fermés (système clos)
- b. Utilisation immédiate des produits fabriqués
- c. Stérilisation finale de produits

² Pour la surveillance de l'environnement, des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis.

Si ces seuils d'alerte sont occasionnellement dépassés, il ne faut en principe pas plus d'une vérification des systèmes de contrôle. La fréquence de dépassement des seuils d'alerte doit être faible, mais contrôlée. Dès lors qu'elle devient importante ou qu'on observe une tendance à l'augmentation, une mesure corrective doit être introduite.

³ Le personnel qui prend part à la fabrication doit être informé des non-conformités par rapport aux exigences et des mesures correctives prédéfinies et consignées par écrit doivent être prises.

⁴ Surveillance physique de l'environnement

En raison de l'imprécision et de la variabilité des méthodes de contrôle microbiologique, la surveillance microbiologique de l'environnement doit être complétée par une surveillance physique, adaptée aux opérations effectuées et explicite.

Tableau 20.2.10.2-1 Fréquence usuelle de la surveillance physique de l'environnement

	Zone de travail (classe A)	Environnement immédiat
Poste de travail à flux d'air laminaire (FAL)		
Poste de travail de sécurité biologique de classe II (PSB II)		
Différences de pression entre les pièces	--	Avant le début du travail, en général quotidiennement
Comptage des particules	Trimestriellement lorsque zone «en activité»	Trimestriellement lorsque zone «en activité»
Isolateur		
Différences de pression au niveau des filtres HEPA	Avant le début du travail, en général quotidiennement	Avant le début du travail, en général quotidiennement
Intégrité des gants des isolateurs	Contrôle visuel à chaque séance de travail	--
Test de pression de retenue (avec les gants montés)	Hebdomadairement	--

⁵ Valeurs-limites pour la surveillance physique de l'environnement
Le nombre maximal autorisé de particules par m³ dans l'air ambiant «en activité» est indiqué dans le Tableau 20.2.10.1-1.

⁶ Surveillance microbiologique de l'environnement

La surveillance microbiologique de l'environnement «en activité» est effectuée par le personnel présent dans la zone d'atmosphère contrôlée pour la fabrication.

C'est en particulier lorsque le produit fini ne fait pas l'objet d'analyses que la surveillance microbiologique est capitale, car c'est elle qui garantit avec une forte probabilité que le produit fini n'est pas contaminé.

Tableau 20.2.10.2-2 Fréquence usuelle de la surveillance microbiologique de l'environnement

	Zone de travail (classe A)	Environnement immédiat
Plaques de sédimentation	A chaque séance de travail	Hebdomadairement
Empreintes des gants	A la fin de chaque journée de travail	Quotidiennement
Contrôles des surfaces (écouvillon ou géloses de contact)	Hebdomadairement	Mensuellement
Echantillonnage de l'air	Trimestriellement	Trimestriellement

⁷ Valeurs-limites pour la surveillance microbiologique de l'environnement

Tableau 20.2.10.2-3 Valeurs-limites pour la surveillance microbiologique de l'environnement de zones de fabrication «en activité»

Valeurs-limites pour la contamination microbienne (a)				
Classe	Echantillon d'air (ufc par m ³)	Boîtes de pétri Ø 90 mm (ufc par 4 h) (b)	Géloses de contact Ø 55 mm (ufc par plaque)	Empreintes des gants 5 doigts (ufc par gant)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	Non défini
D	200	100	50	Non défini

Remarques/précisions

- (a) Il s'agit là de valeurs moyennes
- (b) Certaines plaques de sédimentation peuvent être exposées pendant moins de 4 heures. Dans ce cas, des valeurs-limites inférieures doivent être fixées.

20.3 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de produits radiopharmaceutiques en petites quantités

12/20.03.00

— ~~la reconstitution de produits radiopharmaceutiques conformément à l'information professionnelle la préparation de l'administration de produits radiopharmaceutiques, y compris la reconstitution de produits radiopharmaceutiques autorisés (voir chapitre «20.3.B Glossaire»).~~

12/20.03.A

20.3.A Introduction

En raison de leurs propriétés, les produits radiopharmaceutiques à formule, même s'ils sont fabriqués fréquemment, sont généralement fabriqués ad hoc (extemporanément) pour un patient donné. Ils présentent donc à la fois les caractéristiques d'une fabrication ad hoc et celles d'une fabrication par lots, auxquelles s'appliquent des exigences différentes conformément au chapitre «20.1 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités». Le personnel impliqué dans la fabrication de ces produits et l'environnement doivent être protégés de toute contamination et incorporation, ainsi que d'une exposition externe au rayonnement (blindage).

Les principes actifs utilisés ne sont pas disponibles dans le commerce, mais doivent être synthétisés sur place, par voie radiochimique. Leur production peut être simple (formation d'un complexe à partir d'un radionucléide et d'un précurseur) ou complexe (fabrication du radionucléide directement avant une synthèse en multi-étapes avec purification). Le contrôle de la qualité ne peut être totalement achevé avant l'utilisation du produit. C'est pourquoi la fabrication doit être dans une grande mesure standardisée et validée de manière appropriée. De plus, les produits radiopharmaceutiques sont typiquement utilisés immédiatement au patient et produits en lots très restreints, qui consistent souvent en un seul récipient contenant moins de 20 ml de solution injectable stérile.

En raison de ces caractéristiques, les «Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités» sont complétées par un chapitre spécifiquement dédié aux produits radiopharmaceutiques.

20.3.A.1 But

Ce chapitre complète les chapitres «20.1 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments en petites quantités» et «20.2 Règles de Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments stériles en petites quantités» et fixe les règles à respecter lors de la fabrication de produits radiopharmaceutiques en petites quantités.

20.3.A.2 Champ d'application

Les présentes règles s'appliquent à tous les produits radiopharmaceutiques qui sont fabriqués conformément à l'article 9, alinéa 2 de la loi sur les produits thérapeutiques.

Elles ne s'appliquent pas à:

- la fabrication de produits radiopharmaceutiques autorisés;
- la fabrication d'échantillons pour essais clinique de produits radiopharmaceutiques;

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

20.3.B Glossaire

Poste de travail

Emplacement dédié où les étapes de la production sont exécutées dans un environnement protégé et/ou confiné. Il peut notamment s'agir d'un isolateur, d'un poste de travail de sécurité biologique de classe II ou d'une cellule chaude.

Préparation de l'administration de produits radiopharmaceutiques

Toute manipulation consécutive à la fabrication (y compris marquage et contrôle de la qualité) qui est nécessaire pour mettre un produit radiopharmaceutique sous une forme administrable (voir aussi la définition du terme «reconstitution de produits radiopharmaceutiques»).

Procédé fermé pour les produits radiopharmaceutiques

Procédé lors duquel des matières premières ou des solutions contenues dans un récipient étanche sont transférées directement ou au moyen d'un dispositif de transfert (seringue et canule, par exemple) dans un autre récipient étanche (cassette ou flacon, par exemple), sans que la solution n'entre en contact avec l'environnement extérieur. L'élution d'un générateur de radionucléides dans un flacon-ampoule, puis le prélèvement du contenu dans une seringue à travers le septum du flacon peut être qualifié de procédé fermé.

Produits radiopharmaceutiques

Voir la monographie générale de la Ph. Eur. consacrée aux médicaments radioactifs et l'ordonnance sur la radioprotection (ORaP, RS 814.501).

Reconstitution de produits radiopharmaceutiques

Confection (marquage, contrôle de la qualité, restauration) d'un produit radiopharmaceutique à partir de composants autorisés et conformément à l'information professionnelle y relative (conformément à l'art. 13 OASMed; RS 812.212.22) en vue de son utilisation.

Préparation de l'administration de produits radiopharmaceutiques autorisés conformément à l'information professionnelle ou à l'information destinée aux patients (voir aussi la définition du terme «préparation de l'administration de produits radiopharmaceutiques»).

20.3.2 Personnel

Les exigences des chapitres «20.1.2 Personnel» et «20.2.2 Personnel» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles des chapitres 20.1.2 et 20.2.2.

¹ Le personnel assurant la production et le contrôle de la qualité doit disposer d'une formation en radioprotection reconnue par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) pour l'utilisation de sources radioactives non scellées. Les autres membres du personnel (personnel de nettoyage, par exemple) doivent bénéficier d'une formation dispensée et documentée par l'expert local en radioprotection en fonction de leurs activités.

² La fabrication des produits doit être assurée par un personnel formé qui dispose de qualifications appropriées et de connaissances suffisantes dans le domaine de la radiochimie.

³ Les activités de production doivent être clairement séparées des activités de contrôle de la qualité. Il est interdit de confier ces deux domaines de compétences à une seule personne pour un même lot de produits.

20.3.3 Locaux et équipements

Les exigences des chapitres «20.1.3 Locaux et équipements» et «20.2.3 Locaux et équipements» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles des chapitres 20.1.3 et 20.2.3.

¹ Les produits radiopharmaceutiques radioactifs doivent être fabriqués dans des locaux dédiés.

² Si des activités de recherche et de fabrication ont lieu dans le même zone, elles doivent être séparées les unes des autres sur le plan spatial ou organisationnel afin d'éviter que la fabrication ne soit mise en péril par des activités de recherche.

³ Les étapes de la production qui précèdent la filtration stérile finale sont souvent menées à l'aide d'un automate de synthèse dans un poste de travail fermé avec un blindage anti-radiation. Ce poste de travail doit garantir la protection des personnes et la protection du produit avec une zone d'atmosphère contrôlée de classe C. En raison des propriétés radiatives des produits, le poste de travail est généralement utilisé dans deux configurations différentes: la cellule chaude est temporairement ouverte pendant le chargement de l'automate, comme avec un poste de travail à flux d'air laminaire; toutes les ouvertures sont en revanche fermées avant le début de la synthèse. Le poste de travail peut ensuite être utilisé comme un isolateur, sans intervention manuelle. Jusqu'à trois régimes de ventilation différents peuvent être nécessaires afin de garantir la protection des personnes et du produit: flux laminaire avec air filtré en surpression pendant le chargement, ventilation en circuit fermé interne avec air filtré avec un taux élevé de renouvellement de l'air après la fermeture, mais avant le début de la synthèse, fonctionnement sous pression négative avec un taux réduit de renouvellement de l'air pendant la synthèse. Les régimes de ventilation doivent être validés et faire l'objet d'une appréciation du risque quant à leurs répercussions sur la classe de zones d'atmosphère contrôlée et la protection des personnes.

⁴ La recirculation dans l'air ambiant de l'air potentiellement contaminé par des éléments radioactifs qui provient des postes de travail doit être évitée.

20.3.4 Documentation

Les principes décrits au chapitre «20.1.4 Documentation» (chapitre 20.1.4.1), les Généralités (chapitre 20.1.4.2) et les exigences pour les descriptions des procédures et les documents complémentaires (chapitre 20.1.4.9) s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

Pour les spécifications, les instructions de préparation galénique et de conditionnement, ainsi que les instructions pour les contrôles, les exigences des chapitres 20.1.4.3, al. 1 à 3, 20.1.4.4, al. 1 et 2 et 20.1.4.5, al. 1 s'appliquent.

Pour les comptes rendus de préparation galénique, de conditionnement et de contrôle, les exigences des chapitres 20.1.4.6, al. 1 à 3, 20.1.4.7, al. 1 et 20.1.4.8, al. 1 s'appliquent.

12/20.03.05

20.3.5 Production

Les exigences des chapitres «20.1.5 Production» et «20.2.5 Personnel» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles des chapitres 20.1.5 et 20.2.5.

¹ Lorsque cela est possible, il convient d'opter pour un procédé fermé pour la fabrication des produits radioactifs (transfert d'un récipient stérile étanche dans un autre, par exemple). Les perforations de septa doivent être réduites au minimum dans le cadre d'une procédure aseptique.

² Lors du recours à un procédé fermé pour transvaser le produit final radioactif dans un récipient individuel en vue d'une utilisation immédiate, le remplissage peut avoir lieu dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe C, après une appréciation du risque appropriée. Cela suppose que le chargement pour la filtration stérile finale ait eu lieu dans une zone d'atmosphère contrôlée de classe A.

³ Pour certains produits radiopharmaceutiques, la synthèse du principe actif est une étape qui fait partie intégrante de la fabrication. Les unités de synthèse étant utilisés pour différents produits, il faut minimiser le risque de contaminations croisées en prenant des mesures appropriées, comme par exemple l'utilisation d'accessoires et d'installations spécifiques pour chaque produit ou, le cas échéant, une évaluation de l'efficacité du nettoyage.

⁴ Les générateurs de radionucléides doivent être utilisés conformément aux instructions du fabricant et selon une procédure adaptée afin de garantir la stérilité.

⁵ Tous les accessoires utilisés dans le cadre de procédés de transformation aseptiques comme des tuyaux, des filtres, etc. doivent être stériles avant emploi et n'être utilisés qu'une seule fois. Afin de réduire au minimum le nombre d'étapes de travail en conditions aseptiques, il est préférable de rassembler d'abord les accessoires utilisés, puis de les stériliser.

⁶ Les exigences du chapitre «17.1.5 Etiquetage» s'appliquent également aux produits radiopharmaceutiques. Les exigences énoncées ci-après s'appliquent en complément. L'emballage des produits radiopharmaceutiques se compose d'un flacon-ampoule et d'un blindage. Le tableau 1 du chapitre «17.1.5.2 Médicaments non soumis à autorisation» s'applique pour le blindage. Concernant l'indication de la quantité contenue dans l'emballage, il faut donner les précisions suivantes:

- quantité totale de radioactivité contenue dans le produit au moment du remplissage;
- moment du remplissage (date et heure);
- pour les liquides, volume ou concentration volumétrique en radioactivité au moment du remplissage.

⁷ Pour des raisons de place, il faut au moins faire apparaître sur le flacon les données suivantes:

- principe actif (y compris radionucléide);
- numéro de lot;
- signe de danger signalant un rayonnement radioactif.

L'étiquette du flacon doit être facilement lisible en respectant une distance de sécurité pour la protection des personnes et ne doit pas recouvrir plus de la moitié d'un emballage primaire transparent. C'est pourquoi le principe actif doit de préférence être

indiqué par un synonyme en caractères gras (par exemple: «18F-DOPA»). Le synonyme utilisé doit être inscrit sur le blindage, après le nom du principe actif, en respectant les mêmes règles.

⁸ Pour les produits remplis en conditions aseptiques, l'intégrité du filtre doit être contrôlée après le remplissage.

⁹ Pour les produits injectables stériles, le travail dans des conditions aseptiques doit être simulé (Media Fill); la simulation doit porter avant tout sur le transfert du produit d'un récipient à un autre à l'aide d'une seringue et la dilution de l'échantillon dans le flacon ou son prélèvement de ce dernier. Il n'est généralement pas nécessaire de réaliser des simulations des procédés pour toutes les étapes de la synthèse. Si des kits autorisés ne sont pas utilisés conformément à l'information professionnelle correspondante, leur manipulation doit être considérée comme une fabrication et doit être prise en compte dans la définition du programme de simulation.

¹⁰ Le nettoyage des zones critiques en termes de protection des personnes et du produit doit être assuré par le personnel en charge de la fabrication. Pour des informations plus précises sur la fréquence des opérations de nettoyage, voir le chapitre «20.2.3.2.4 Nettoyage», alinéa 1.

12/20.03.06

12/20.03.07

20.3.6 Contrôle de la qualité

Les exigences des chapitres «20.1.6 Contrôle de la qualité» et «20.2.6 Contrôle de la qualité» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles des chapitres 20.1.6 et 20.2.6.

Contrôle de matières premières

Contrôler l'identité des matières premières pour chaque récipient n'est pas judicieux avec les cassettes de synthèse pré-chargées et annulerait en grande partie les avantages du concept des cassettes en termes de sécurité d'emploi. Dans ce cas, le fabricant du produit radiopharmaceutique doit mettre en place une procédure de qualification appropriée pour les fournisseurs et procéder personnellement à une appréciation de risque afin de prendre, sur cette base, des mesures pour garantir l'identité des matières premières.

Contrôle des produits finis

¹ Les produits radiopharmaceutiques qui ont fait l'objet d'une fabrication ad hoc doivent être soumis à un contrôle de la pureté radiochimique si la demi-vie du radionucléide est supérieure à 10 minutes.

² Du fait de la courte demi-vie de nombreux radionucléides, il est impossible de disposer des résultats de tous les contrôles au moment où le produit radiopharmaceutique est libéré pour utilisation. S'il est techniquement impossible de disposer des résultats des contrôles (résultats des contrôles de la stérilité, par exemple) avant l'utilisation du produit radiopharmaceutique, les résultats doivent être évalués aussi proche que possible.

³ Il convient de noter que la libération de certains produits radiopharmaceutiques peut s'effectuer en plusieurs étapes.

⁴ Toute procédures de processus doit aussi inclure les mesures à prendre par le responsable technique si une non-conformité par rapport aux spécifications est constatée après la libération du produit pour utilisation (résultats hors spécifications). Le médecin compétent doit en être informé le plus rapidement possible afin de pouvoir évaluer les conséquences possibles pour le patient.

20.3.7 Fabrication en sous-traitance

Les exigences du chapitre «20.1.7 Fabrication en sous-traitance» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

Les exigences énoncées ci-après complètent celles du chapitre 20.1.7.

L'entreprise qui fabrique le produit et l'établissement auquel il est destiné (s'il n'est pas sur le même site que l'entreprise fabricante) doivent disposer d'un système garantissant que les produits radiopharmaceutiques ne seront pas administrés avant leur libération pour utilisation. Les directives en vigueur pour la radioprotection doivent être respectées lors du transport des produits. En cas de recours à une entreprise de transport, les responsabilités de chacun doivent être définies dans le cadre d'un contrat technique.

12/20.03.08

12/20.03.09

20.3.8 Réclamations et retraits de produits

Les exigences du chapitre «20.1.8 Réclamations et retraits de produits» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

20.3.9 Auto-inspection

Les exigences du chapitre «20.1.9 Auto-inspection» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.

12/20.03.10

20.3.10 Surveillance (Monitoring)

Les exigences du chapitre «20.2.10 Surveillance (Monitoring)» s'appliquent également à la fabrication de produits radiopharmaceutiques.